

SERUMKONZENTRATION DER ANTIEPILEPTIKA UND ANFALLSKONTROLLE

Klaus Sühler

Disbui. München

1988

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Professor Dr. H. Hippus)

Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und

EEG - Diagnostik

(Leiter: Professor Dr. J. Kugler)

SERUMKONZENTRATION DER ANTIEPILEPTIKA UND

ANFALLSKONTROLLE

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Sühler

aus

München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler
.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. R. Spatz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Februar 1988
.....

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

1.1. Pharmakokinetik der Antiepileptika

- 1.1.1. DPH
- 1.1.2. CBZ
- 1.1.3. PB
- 1.1.4. PRI
- 1.1.5. VPA
- 1.1.6. ESU
- 1.1.7. CLON

1.2. Die Bedeutung der Bestimmung der Serumkonzentration in der Behandlung der Epilepsien

1.3. Monotherapie oder Kombinationstherapie

1.4. Nebenwirkungen der Antiepileptika

- 1.4.1. DPH
- 1.4.2. CBZ
- 1.4.3. PB
- 1.4.4. PRI
- 1.4.5. VPA
- 1.4.6. ESU
- 1.4.7. CLON

1.5. Anfallskontrolle bei antiepileptischer Behandlung

1.6. Erstmanifestationsalter

1.7. Ursachen der Epilepsien

1.8. Alkohol und Epilepsie

1.9. Schwangerschaft und Epilepsie

2. Fragestellung der Arbeit

3. Material und Methode

4. Ergebnisse

4.1. Anzahl der Patienten und Verteilung der Epilepsien

4.2. Häufigkeit von Mono- und Kombinationstherapie

4.3. Serumkonzentrationen der Antiepileptika in Mono- und Kombinationstherapie

- 4.3.1. DPH
- 4.3.2. CBZ
- 4.3.3. PRI
- 4.3.4. PB
- 4.3.5. VPA
- 4.3.6. ESU

4.4. Intraindividuelle Schwankungen der Serumkonzentrationen bei unveränderter Therapie

4.5. Nebenwirkungen der Antiepileptika

4.5.1. DPH

4.5.2. CBZ

4.5.3. PB

4.5.4. PRI

4.5.5. VPA

4.5.6. ESU

4.6. Anfallshäufigkeit und Serumkonzentration

4.6.1. DPH

4.6.2. CBZ

4.6.3. PRI

4.6.4. PB

4.6.5. VPA

4.6.6. ESU

4.7. Erstmanifestationsalter

4.8. Verlaufsdauer

4.9. Ursachen der Epilepsien

4.10. Alkohol und Epilepsie

4.11. Epilepsie und Schwangerschaft

4.12. Epilepsie und Straßenverkehr, Verletzungen im Anfall

5. Diskussion

5.1. Häufigkeit der verschiedenen Epilepsien

5.2. Verordnung der Antiepileptika in Mono- und Kombinations-
therapie

5.3. Serumkonzentrationen der Antiepileptika in Mono- und
Kombinationstherapie

5.4. Intraindividuelle Schwankungen der Serumkonzentrationen
bei unveränderter Therapie

5.5. Nebenwirkungen der Antiepileptika

5.6. Anfallshäufigkeit und Serumkonzentration

5.7. Änderung der Anfallsfrequenz während eines Jahres

5.8. Erstmanifestationsalter

5.9. Ursachen der Epilepsien

5.10. Alkohol und Epilepsie

5.11. Epilepsie und Schwangerschaft

6. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0013

1. Einleitung

Die Therapie der Epilepsien erfolgt in erster Linie medikamentös. Eine gut geführte derartige Therapie ermöglicht es vielen Anfallskranken, ein weitgehend normales Leben zu führen. Um jedoch eine rationelle Therapie durchführen zu können, sind klare Kenntnisse über die pharmakokinetischen Eigenschaften der Antiepileptika sowie über die Objektivierung der Therapie als auch über die Indikationen für Mono- oder Kombinationstherapie notwendig (37).

1.1. Pharmakokinetik der einzelnen Antiepileptika

1.1.1. DPH (Phenytoin)

Eines der Standardpräparate in der Epilepsiebehandlung ist das DPH. Seine Hauptindikationen sind primär oder sekundär generalisierte Anfälle sowie partielle Anfälle (29, 54, 81, 107). DPH wird im Intestinum absorbiert, wobei seine Absorptionsrate von seiner auch bei guten Bedingungen schlechten Löslichkeit in der intestinalen Flüssigkeit abhängt (130). Im Blut ist DPH etwa zu 90% an Plasmaproteine gebunden (35, 54, 67, 107, 130). Der freie Anteil von DPH steigt bei niedriger Albuminkonzentration oder hoher Serumkonzentration von DPH (67, 107, 130). Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure und VPA verdrängen DPH aus seiner Plasmaproteinbindung (55, 57, 107, 130). Dies ist bedeutsam, da die antiepileptische Wirkung von DPH von seinem freien Anteil und damit nicht nur von der Gesamtkonzentration bestimmt wird (107, 130).

DPH wird, soweit bekannt, nur in der Leber metabolisiert, wo es einer nicht-linearen Pharmakokinetik unterliegt (53, 67, 91, 107, 130). Zwar besitzt auch DPH bis zur Sättigung des Enzymsystems, durch das es in der Leber abgebaut wird, eine lineare Pharmakokinetik (d.h. eine bestimmte Dosiserhöhung führt zu einer vorherseh-

baren Erhöhung der Serumkonzentration), wird diese Sättigungsgrenze jedoch überschritten, so können aufgrund der nicht-linearen Pharmakokinetik bereits relativ geringe Dosiserhöhungen zu sehr steilen Anstiegen der Serumkonzentration mit allen Folgen wie Zunahme der Nebenwirkungen und verstärkter Gefahr einer Intoxikation führen (54, 107, 130).

Darüber hinaus bestehen große interindividuelle Unterschiede für das Verhältnis zwischen verabreichter Dosis und erzielter Serumkonzentration (107).

Die Halbwertszeit für den Abbau von DPH nimmt bei höheren Serumkonzentrationen wegen einer Produkthemmung durch den Hauptmetaboliten p-HPPH zu (32, 107, 130). Allerdings führt eine Enzyminduktion bei längerer Einnahme zu einer Abnahme der Halbwertszeit (107, 130).

Bei all diesen den enzymatischen Abbau betreffenden Faktoren bestehen erhebliche genetisch bedingte Unterschiede (130).

Für DPH sind wichtige Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt. Die Serumkonzentration von DPH wird durch Sultiam, Isoniazid und Disulfiram in wesentlichem Ausmaß erhöht (54, 57, 107, 130). Dies beruht auf einer Enzymhemmung. Auch PB kann inhibitorisch, in niedrigen Dosen aber auch induzierend wirken (57, 62, 91, 107, 130).

Eine Erniedrigung der Serumkonzentration von DPH kann erwartet werden bei Therapie mit CBZ bzw. mit VPA (53, 66, 107). Bei VPA ist allerdings zu beachten, daß DPH durch VPA aus seiner Plasma-proteinbindung verdrängt wird, so daß durch die Verschiebung des freien Anteils von DPH in das Gewebe zwar die Gesamtserumkonzentration von DPH reduziert wird, seine Konzentration im Gewebe jedoch ansteigt (57, 62, 66, 107). Der Abbau von DPH wird auch durch Ethanol, aber nur bei chronischer Zufuhr, stimuliert (54, 57).

DPH seinerseits wirkt als Enzyminduktor. Die CBZ-Serumkonzentration kann dadurch erniedrigt werden, ebenso die von Antikoagulantien und auch die von Steroiden (54, 57, 107).

Die Interaktionen, welche die Serumkonzentration von DPH verändern können, sind wegen der nichtlinearen Pharmakokinetik von DPH besonders zu beachten (53).

1.1.2. CBZ (Carbamazepin)

Auch CBZ ist ein häufig verordnetes Antiepileptikum. CBZ ist indiziert bei generalisierten großen Anfällen sowie bei einfachen und vor allem auch bei komplexen partiellen Anfällen (9, 10, 54, 70, 81, 86, 107). CBZ ist ein Antiepileptikum mit trizyklischer Struktur (59, 107). Seine Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist unter anderem wegen schlechter Löslichkeit langsam und starken Schwankungen unterworfen (86). Im Blut ist es zwischen 66 und 75% an Plasmaproteine gebunden (54, 86, 107). Sein klinisch wichtigster Metabolit ist das 10,11 CBZ-Epoxid (21, 32, 59, 86, 107).

10,11 CBZ-Epoxid ist der einzige Metabolit des CBZ mit signifikanter antiepileptischer Wirkung und ist in seiner Wirksamkeit mit CBZ vergleichbar (21).

Bei Therapie mit CBZ findet eine erhebliche Enzyminduktion statt (53, 62, 67). Während die Halbwertszeit bei unbehandelten Patienten 18-55 Std. beträgt, fällt sie nach einigen Behandlungswochen auf Werte von 5-26 Std. ab (54, 86, 107). CBZ bietet also eine von der Dauer der Einnahme abhängige nichtlineare Pharmakokinetik (86, 107). Dadurch steigt die Eliminationsrate, so daß nach einiger Zeit eine Dosiserhöhung zur Erhaltung des antiepileptischen Effekts nötig sein kann (86).

Überhaupt sind die Serumkonzentrationen, die bei Therapie mit CBZ erreicht werden, sehr variabel. Es besteht keine feste Beziehung zwischen Tagesdosis und morgendlicher Serumkonzentration. Die

Serumkonzentration fluktuiert selbst beim einzelnen Patienten sehr stark. Die Absorptionskinetik variiert erheblich und ist anscheinend dosisabhängig (86).

Wird CBZ mit Antiepileptika wie DPH, PB, PRI oder ESU kombiniert, so wird CBZ schneller abgebaut (10, 21, 22, 57, 60, 70, 107).

Dabei kann zwar bei Absinken der Serumkonzentration von CBZ eine erhöhte Serumkonzentration von 10,11 CBZ-Epoxid festgestellt werden, eine Zunahme der antiepileptischen Wirksamkeit kann jedoch nicht belegt werden (22, 57, 60, 62). Wegen der Unsicherheit aufgrund der Beeinflussung des CBZ-Abbaus mit diesen Antiepileptika ist eine CBZ-Monotherapie von Vorteil, zumal eine noch stärkere Fluktuation der CBZ-Serumkonzentration bei Kombinationstherapie zu verzeichnen ist (70).

CBZ seinerseits beschleunigt den Abbau der Antiepileptika DPH, PRI, VPA sowie von Steroiden und Antikoagulantien (32, 70, 107). Die Serumkonzentration von ESU scheint bei Kombination mit CBZ eher zu steigen (70).

1.1.3. PB (Phenobarbital)

Ein nach wie vor wichtiges Antiepileptikum ist PB. Es ist wie DPH und CBZ wirksam bei generalisierten und partiellen Anfällen (6, 29, 54, 107). PB erreicht im Gegensatz zu anderen Barbituraten seine antiepileptische Wirkung in niedrigeren Dosen als seine sedierende Wirkung (50). PB wird schnell und fast vollständig im Gastrointestinaltrakt absorbiert. PB hat eine Plasmaproteinbindung von etwas unter 50% (54, 60, 82, 107). Deswegen hat wegen des ohnehin großen freien Anteils eine Änderung des Ausmaßes der Plasmaproteinbindung bei Interaktionen mit anderen Medikamenten nur geringe Bedeutung (60, 107). Der enzymatische Abbau erfolgt in der Leber, die Ausscheidung über die Niere (54, 83, 107).

PB hat eine sehr lange Halbwertszeit von 63-144 Std. bei chroni-

scher Einnahme (32, 54, 82, 83, 107). Die Serumkonzentration steigt linear mit der Dosis an, doch bestehen erhebliche inter-individuelle Unterschiede (6, 107).

PB ist einer der stärksten Induktoren des Cytochrom P-450-Systems, zeigt aber wenig Selbstinduktion (60, 83, 91).

Mit anderen Antiepileptika besteht die bereits erwähnte dosis-abhängige Interaktion mit DPH (s.o. 60, 107). Klinisch wichtig ist der Anstieg von PB bei Gabe von VPA (6, 60, 91). PB kann die Serumkonzentration von CBZ erniedrigen (60).

Der Abbau oraler Kontrazeptiva und oraler Antikoagulantien wird durch PB beschleunigt. Beim Abbau von Paracetamol bzw. Phenacetin können insbesondere bei Überdosierung vermehrt toxische Metaboliten gebildet werden (60, 107).

1.1.4. PRI (Primidon)

Dieselben Indikationen wie für PB gelten auch für PRI, dessen Hauptmetaboliten PB und PEMA (Phenylethylmalonamid) sind (13, 53, 105, 107, 111). PEMA erscheint dabei bereits nach 1-2 Std., PB aber erst nach 24-48 Std. im Blut (7, 107). Bestimmt werden im allgemeinen die Serumkonzentrationen von PRI und PB. Dabei ergeben sich nach Erreichen des Steady-State für das Verhältnis PB/PRI Werte von 1,05-3,0 bei Mono- und von 2,5-4,35 bei Kombinations-therapie (53, 56, 57, 107, 112, 127). Allerdings streuen die Werte trotz gleicher Dosis erheblich von Patient zu Patient (32, 107). Auch ändert sich das PB/PRI-Verhältnis bei minimaler und maximaler PRI-Serumkonzentration im Experiment (13). Die Bedeutung dieses Quotienten als Parameter einer optimalen Therapie wird dadurch eingeschränkt (7, 13).

PRI weist Interaktionen mit anderen Medikamenten auf. DPH und CBZ induzieren die Umwandlung von PRI zu PB (13, 22, 56, 107, 112). Dadurch steigt die Pb-Serumkonzentration. Obwohl dies gewöhnlich

ohne klinische Konsequenzen bleibt, kann bei einer bereits bestehenden hohen PB-Serumkonzentration die Grenze zur Intoxikation überschritten werden (22, 107). Dies ist vor allem bei der besonders häufigen Kombination PRI/DPH zu beachten (22). PRI selbst senkt die CBZ-Serumkonzentration (22).

1.1.5. VPA (Valproat)

VPA ist ein Antiepileptikum, das seine Hauptindikation bei pyknoleptischen Petit-mal-Anfällen hat, aber auch bei generalisierten großen Anfällen wirksam ist (9, 54, 97, 107, 126). Die Absorption von VPA in den heute gängigen Zubereitungen ist praktisch vollständig (69). VPA ist im allgemeinen zu über 90% an Plasmaproteine gebunden (54, 69, 107, 131). Allerdings ist das Ausmaß der Proteinbindung nicht linear. Bei Serumkonzentrationen von über 80-100 mcg/ml ist die Bindungskapazität der Plasmaproteine für VPA gesättigt, so daß der freie Anteil stark ansteigt (auf 10-30%) (38, 69, 71). Durch den Anstieg des freien Anteils steigen Clearance und das Verteilungsvolumen von VPA (69). In diesem Serumkonzentrationsbereich weist VPA eine nicht-lineare Pharmakokinetik auf (67, 69).

Die Halbwertszeit von VPA ist kurz (im Durchschnitt 9 Std. bei Dauerbehandlung), so daß erhebliche Fluktuationen der Serumkonzentration auftreten können und eine Anpassung der Dosierungsintervalle erforderlich wird (69, 107, 131).

Die Gabe der Antiepileptika DPH, CBZ und PB führt zu einer Senkung der Serumkonzentration von VPA (9, 51, 78). Eine Therapie mit VPA und anderen Antiepileptika ist eine Kombinationstherapie, die teils hohe VPA-Dosen erfordert und die VPA-Serumkonzentration in schwer vorhersehbarer Weise beeinflusst (68).

VPA selbst kann die Serumkonzentration von PB durch eine Hemmung der Biotransformation von PB erhöhen (78, 107). Auch die CBZ-

Serumkonzentration kann ansteigen (78). Über die Verdrängung des DPH aus der Proteinbindung kann es den freien Anteil des DPH, der in das Gewebe eindringen kann, bei erniedrigter Gesamtkonzentration erhöhen und so zu Zeichen einer DPH-Intoxikation führen (57, 78).

Salicylate und endogene Fettsäuren können VPA aus dessen Proteinbindung verdrängen und so seinen freien Anteil erhöhen (55, 69, 78).

1.1.6. ESU (Ethosuximid)

ESU ist hochwirksam in der Behandlung pyknoleptischer Petit-mal-Anfälle (9, 18, 33, 54, 107, 113). ESU wird gut absorbiert und weist praktisch keine Eiweißbindung auf (34, 54, 71, 107). Zwar ist bei ESU die Höhe der Serumkonzentration dosisabhängig, doch treten auch hier erhebliche interindividuelle Unterschiede auf (34, 107). Mit anderen Antiepileptika sind wesentliche Wechselwirkungen nicht zu befürchten (107, 113).

1.1.7. CLON (Clonazepam)

CLON hat sich als wirksames Antiepileptikum bei verschiedenen Anfallsarten erwiesen. Es ist wirksam bei generalisierten Anfällen sowie bei einfachen und komplexen partiellen Anfällen (20, 54, 107). Es gilt allerdings als Mittel der 2. Wahl, nicht zuletzt deshalb, weil bei längerdauernder Therapie mit CLON eine Toleranzentwicklung festzustellen ist (20, 107). CLON eignet sich gut zur Therapie des Status epilepticus (54, 107). Das Verhältnis von Dosis zur Serumkonzentration ist linear (107).

Zwar senken DPH und andere Antiepileptika die Serumkonzentrationen von CLON und umgekehrt, doch können diese Interaktionen als unwesentlich eingestuft werden (20, 107).

Zusammenfassend gibt Tab. 1 gibt noch einmal eine Übersicht über

die verschiedenen Wechselwirkungen der einzelnen Antiepileptika

1. Wahl auf die Höhe ihrer Serumkonzentrationen.

Wirkung auf:	DPH	CBZ	PRI	PB	VPA	ESU
DPH	-----	↓	↓(PB↑)	(↑)?	↓	n.b.
CBZ	↓	-----	↓(PB↑)	(↑)?	↓	↑
PRI	↓	↓	-----	-----	?	n.b.
PB	↓1)↑2)	↓ ↓	-----	-----	↓	n.b.
VPA	↓3)	?	?	↑	-----	n.b.
ESU	n.b.	↓	n.b.	n.b.	n.b.	-----

Tab. 1 Wechselwirkungen der Antiepileptika

1) bei niedriger, 2) bei hoher PB-Dosis; 3) Anstieg des freien Anteils; n.b. = kein signifikanter Einfluß bekannt; ? = Einfluß mit umstrittener Richtung

1.2. Die Bedeutung der Bestimmung der Serumkonzentration in der Behandlung der Epilepsien

Die Bestimmung der Serumkonzentrationen der Antiepileptika hat mittlerweile ihren festen Platz in der medikamentösen Behandlung der Epilepsien (94). Dabei basiert die Bedeutung der Serumkonzentrationsbestimmung auf folgenden Grundannahmen:

- Es besteht eine Korrelation zwischen der Konzentration der Antiepileptika am Wirkort und ihrer Wirkung.
- Zwischen der Konzentration am Wirkort und im Plasma besteht ein Gleichgewichtszustand.
- Daher korreliert die klinische Wirkung mit der Höhe der Serumkonzentration (6, 58, 107).

Für die praktische Bewertung ermittelter Serumkonzentrationen orientiert man sich am Begriff der therapeutischen Serumkonzentration. Dieser Begriff bedarf der Erläuterung. Unter therapeuti-

scher Serumkonzentration versteht man diejenige Serumkonzentration oberhalb der die Mehrzahl der Patienten anfallsfrei wird oder deutlich weniger Anfälle hat (107). Es ist daher wichtig, die therapeutische Serumkonzentration als einen solchen experimentell gefundenen Wert zu verstehen und sie deshalb als Richtschnur für die medikamentöse Therapie zu verwenden, nicht aber das Erreichen dieser therapeutischen Serumkonzentration zum absoluten Ziel unabhängig vom klinischen Bild zu machen (6, 10, 23, 37, 97, 107). Das bedeutet also, daß Anfallsfreiheit auch schon unterhalb des therapeutischen Bereichs erreicht werden kann, während aber auch im therapeutischen Bereich noch nicht in allen Fällen Anfallsfreiheit erreicht sein muß (58, 89).

Als toxische Serumkonzentration bezeichnet man entsprechend jene Konzentration, oberhalb der die meisten Patienten Intoxikationsscheinungen aufweisen (107).

Das Ziel der Serumkonzentrationsbestimmung ist die Optimierung der antiepileptischen Therapie. So gibt es eine Reihe von Indikationen für die Bestimmung der Serumkonzentration (89, 94, 108). Eine Serumkonzentrationsbestimmung (SKB) sollte durchgeführt werden, wenn bei einer üblichen Dosis kein befriedigendes Ansprechen auf die Therapie zu verzeichnen ist (97). Eine Ursache könnte in der interindividuell unterschiedlichen Metabolisierung des betreffenden Antiepileptikums liegen, wodurch es bei einem beschleunigten Abbau zu einer zu niedrigen Serumkonzentration kommen kann (11, 13, 37, 54, 97, 107).

Die SKB eignet sich auch gut zur Überprüfung der Compliance (10, 11, 54, 93, 103, 107). Bereits durch Maßnahmen welche die Compliance erhöhen, kann eine Anfallsreduktion um bis zu 50% erreicht werden (93).

Über die SKB ist es auch möglich, Antiepileptika voll auszudosieren, bevor man bei Nichtansprechen der Therapie das Medikament

wechselt bzw. ein zweites hinzunimmt (10, 11, 54, 107).

Auch beim Auftreten von Nebenwirkungen bzw. bei Intoxikationsercheinungen ist die SKB indiziert (11, 54, 107). Dadurch kann der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und der Verordnung der Antiepileptika dargestellt werden.

Bei der Behandlung mit einer Kombinationstherapie sollten Bestimmungen der Serumkonzentration ebenfalls durchgeführt werden. Dadurch können Interaktionen, die sowohl zu Erhöhungen als auch zu Erniedrigungen der Serumkonzentrationen der einzelnen Medikamente führen können, aufgedeckt werden (18, 54, 56, 57, 107).

Überdies kann eine SKB bei allen Veränderungen beim Patienten, die Einfluß auf die Pharmakokinetik des Antiepileptikums haben könnten (z.B. Schwangerschaft, Einnahme eines zusätzlichen Medikaments, Leber- oder Nierenleiden), indiziert sein (91, 107).

Außerdem ist es sinnvoll, Ausgangswerte der Serumkonzentrationen der Antiepileptika nach Erreichen des Steady-State zu ermitteln, um spätere Änderungen tatsächlich erkennen zu können (22, 54, 107).

Die Effizienz der antiepileptischen Therapie kann durch die SKB bei gezielter Indikation und vorsichtiger Interpretation erhöht werden (107).

1.3. Monotherapie oder Kombinationstherapie

Die Therapie einer Epilepsie sollte heute nach Möglichkeit in Monotherapie durchgeführt werden (18, 54, 62, 89, 107).

Für eine Monotherapie und gegen eine Kombinationstherapie spricht vor allem, daß bei einer Kombinationstherapie, wie ein Blick auf die Pharmakokinetik der Antiepileptika zeigt, vielfältige, oft nicht vorhersehbare Interaktionen auftreten können (54, 62, 107).

Die Verfechter einer Kombinationstherapie gingen davon aus, daß

aufgrund einer synergistischen Wirkung der Antiepileptika bei Kombinationstherapie eine niedrigere Dosis zur Anfallskontrolle ausreicht als bei Monotherapie (62). Jedoch konnte später experimentell gezeigt werden, daß die Gesamtkonzentration der Antiepileptika im Gehirn, die nötig ist, um Elektroschockanfälle zu verhindern, bei Mono- und Kombinationstherapie gleich ist (62, 66). Daher ist einer Monotherapie wegen der Vermeidung von Interaktionen der Vorzug zu geben (62). Bei Kombinationstherapie können außerdem bereits bei niedrigen Serumkonzentrationen toxische Nebenwirkungen einzelner Antiepileptika zu verzeichnen sein, die in Monotherapie erst bei höheren Serumkonzentrationen auftreten (62). Die Anfallskontrolle ist darüber hinaus bei Monotherapie genauso gut, und eine Verbesserung der neuropsychologischen Fähigkeiten ist im Vergleich zur Kombinationstherapie ebenfalls zu verzeichnen (62, 102).

Außerdem wird erwähnt, daß eine Reduktion der Antiepileptika bei einer Mehrfachkombination sogar zur Verbesserung der Anfallskontrolle führen kann (54, 62).

Es wird empfohlen, die Anfallsbehandlung zunächst mit einer Monotherapie zu beginnen und diese gegebenenfalls unter Kontrolle der Serumkonzentration des verabreichten Antiepileptikums voll auszu-dosieren (18, 54, 102, 107). Bei Nichtansprechen der Therapie soll dann zunächst überlappend auf ein zweites Antiepileptikum umgestellt werden, welches man dann in analoger Weise in Monotherapie einzusetzen versucht (54, 62, 107, 110). Erst nachdem in dieser Weise versucht worden ist, mit einer Monotherapie zum Ziel zu gelangen, kann bei unzureichender Anfallskontrolle die Hinzunahme eines weiteren Medikaments erfolgen (18, 54, 62, 81, 107).

Auch kann bei Patienten, die bereits mit einer Kombinationstherapie behandelt werden, ohne daß vorher eine Monotherapie voll ausdosiert worden ist, erwogen werden, die Anzahl der Antiepileptika

zu reduzieren. Dabei beginnt man zweckmäßigerweise mit dem Antiepileptikum mit der niedrigsten Serumkonzentration oder mit der größten sedierenden Wirkung (107). Eine gut überwachte und ausdosierte Monotherapie erreicht bei den meisten Patienten eine ausreichende Anfallskontrolle (62).

1.4. Nebenwirkungen der Antiepileptika

1.4.1. DPH

Bei der Therapie mit DPH kommt es bei 12-38% der Patienten zu dosisabhängigen, reversiblen Nebenwirkungen, wobei nur bei 0,7% der Patienten ein Abbruch nötig ist (54, 84, 107). Von den einzelnen Nebenwirkungen wird als häufigste Gingivahyperplasie (bei fast 50% der Patienten) angeführt (15, 54, 96, 107). Relativ häufig werden Hypertrichose und Hyperpigmentierungen (jeweils etwa 10%) beschrieben (54, 107).

DPH kann selten zu toxisch-allergischen Hautreaktionen (15, 54, 65, 96, 107), Leukopenien und megaloblastischen Anämien (54, 96, 107) sowie zu Lymphadenopathien (96, 107) führen. Bei Therapie mit DPH sind Vit. D-Erniedrigungen (56) sowie unerwünschte Wirkungen auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel beschrieben worden (2, 15, 54, 107). Inwieweit diese Wirkungen tatsächlich auch zu einer Osteomalazie als Folge der DPH-Behandlung führen können und damit klinische Relevanz haben oder aber auf der Anwesenheit weiterer Faktoren beruhen, ist noch ungeklärt (5, 107). Darüber hinaus tritt eine Osteomalazie selten auf (15). Leberenzymanstiege werden ebenfalls beobachtet (15, 54). Bei jahrelanger Behandlung sind Polyneuropathien beobachtet worden (15, 30, 54, 98, 107, 118). Taylor et al. sehen allerdings keinen Zusammenhang zwischen Entstehung eines PNP-Syndroms und der Dauer der DPH-Therapie (122). Wichtige Nebenwirkungen der DPH-Therapie sind Intoxikationser-

scheinungen unterschiedlichen Ausmaßes, die bei der wegen der nicht-linearen Pharmakokinetik geringen therapeutischen Breite nicht selten sind (54, 107). Mit der Zunahme des Schweregrades der Intoxikation treten auf: allgemeine Müdigkeit, feinschlägiger Ruhetremor, innere Unruhe, Verschwommen- und Doppeltssehen, beim Vollbild der Intoxikation schließlich Nystagmus, Schwindel, Ataxie, Dysarthrie und Somnolenz (15, 54, 76, 107). DPH-Intoxikationen mit Serumkonzentrationen von $>30\text{mcg/ml}$ sind als Auslöser von Anfällen beschrieben worden (120).

1.4.2. CBZ

Bei CBZ treten Nebenwirkungen bei Monotherapie eher bei höheren Serumkonzentrationen und seltener auf als bei Kombinationstherapie (107). Die häufigsten Nebenwirkungen bei Monotherapie sind Schwindel, Ataxie, Übelkeit und Sehstörungen, während bei Kombinationstherapie die Reihenfolge der Nebenwirkungen von Müdigkeit, Nystagmus, Ataxie und Doppelbildern bestimmt wird (10, 54, 77, 107). Insbesondere zu Beginn der Therapie werden häufig Schläfrigkeit, Übelkeit, Schwäche, Schwindel, Erbrechen und Kopfschmerzen beobachtet (54).

Allergien sind bei bis zu 5% der behandelten Patienten aufgetreten (54). Leukopenien, Thrombopenien und Anämien, die oft passager sind, wurden beschrieben, aber auch wenige letal endende Agranulocytosen und aplastische Anämien (31, 54, 95, 107).

Bei CBZ wird als seltener Nebenwirkung von einer Hyponatriämie als Folge einer Wasserintoxikation berichtet (77, 86, 90, 107, 119), welche auf einer Zunahme der Aktivität von ADH bei Gabe von CBZ beruht und einem Zustandsbild des SIADH (syndrome of inadequate ADH) entspricht (62, 92).

Als weitere Nebenwirkungen wurden Hypothyreose und Osteomalazie (mit derselben Einschränkung wie bei DPH) angegeben (54, 107). Bei

Älteren Patienten wurden Herzrhythmusstörungen als Folge der CBZ-Einnahme festgestellt (107).

1.4.3. PB

Ein seit langem bekanntes und gut untersuchtes Antiepileptikum ist PB. Besonders bekannt ist sein sedierender Nebeneffekt (6, 79). Unerwünschte Wirkungen treten bei 10 - 58 % der Patienten auf und erzwingen bei bis zu 22 % der Fälle Therapieabbrüche (54). Die Nebenwirkungen sind teilweise dosisabhängig. Die folgenden Nebenwirkungen können bereits im therapeutischen Bereich auftreten, meist erscheinen sie aber erst im Bereich zwischen 40 - 60 mcg/ml : Hyperaktivität bei Kindern, Schläfrigkeit, aber auch Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche, Lustlosigkeit, Schwindel, Verhaltensstörungen, Potenzstörungen, Exantheme sowie Leukopenie und Tachykardie (6, 54, 79, 107). Es können auch bereits Ataxie und Nystagmus auftreten, bei Werten ab 80 mcg/ml kommen Übelkeit, Erbrechen und Rumpfataxie hinzu, über 100 mcg/ml werden die Patienten soporös und über 120 mcg/ml schließlich komatös (79, 107). Wegen der Toleranzentwicklung bei PB können diese Symptome bei nicht chronisch vorbehandelten Patienten bereits bei wesentlich niedrigeren Serumkonzentrationen auftreten (54, 107). Auch wurden bei chronischer Gabe Störungen der Blutneubildung (Agranulocytosen, Thrombopenien) sowie Lymphadenopathien beschrieben (54, 79, 107). PB soll zu Osteomalazie führen können, wobei auch hier möglicherweise die Anwesenheit zusätzlicher Faktoren notwendig ist (54, 79, 107). Über asymptomatische Leberenzymanstiege wird ebenfalls berichtet (54, 79).

1.4.4. PRI

Da PRI zu PB umgewandelt wird, sind die Nebenwirkungen der beiden antiepileptisch wirksamen Substanzen PRI und PB nicht so einfach voneinander abzugrenzen (21). Dennoch gibt es Nebenwirkungen, die dem PRI allein zugeschrieben werden, insbesondere nach rascher Aufdosierung bei vorher unbehandelten Patienten, da die Hauptmetaboliten von PRI, nämlich PB und PEMA, erst nach 24 -96 Std. im Blut nachweisbar sind (63, 107). Die Nebenwirkungen bestehen dabei vor allem in einer Lethargie, einer Ataxie, Schwierigkeiten beim morgendlichen Aufstehen, einer Dysarthrie, aber auch einer zunehmenden Akathisie (23, 54, 107). Bei Langzeittherapie stehen bei Serumkonzentrationen $> 8\text{mcg/ml}$ Gangunsicherheit sowie sedative Nebenwirkungen im Vordergrund (107).

Agranulozytosen, Thrombopenien und Pancytopenien (selten) sowie Lymphadenopathien wurden beschrieben (63, 107). Wie bei den anderen Antiepileptika ist eine Osteomalazie fraglich (107). Diese letztgenannten Nebenwirkungen lassen sich von denen von PB eigentlich nicht mehr abgrenzen.

1.4.5. VPA

Bei der Anwendung von VPA treten bei 9 - 25 % der Patienten Nebenwirkungen auf (54, 107). Dabei besteht zwischen den Nebenwirkungen und der Serumkonzentration keine Korrelation (131). Häufige Nebenwirkungen der VPA - Therapie sind Schläfrigkeit, Haarausfall, Gewichtszunahme, aber auch Appetitlosigkeit sowie gastrointestinale Beschwerden (16, 36, 54, 107). Letztere nehmen seit der Anwendung magensaftresistenter Dragees in ihrer Häufigkeit ab (49, 107). Es wurden auch Leukopenien und Erythropenien passagerer Natur beschrieben (54, 107). Thrombopenien und Thrombopathien wurden hauptsächlich bei Kindern festgestellt und hatten kaum klinische Bedeutung (54, 107, 115). Zusätzlich kann es noch zu asymptomati-

schem Ansteigen der Transaminasen kommen (54, 107).

In den letzten Jahren wurde über eine seltene, aber sehr ernste Komplikation der VPA - Therapie berichtet. So sind vor allem bei Kindern in den ersten 2 - 6 Monaten der VPA - Therapie Fälle von tödlichem Leberversagen mit dem Bild einer akuten Leberdystrophie aufgetreten (49, 54, 97, 107, 121, 126). Möglicherweise spielen dabei genetisch bedingte Enzymdefekte oder nicht erkannte Leberschäden eine Rolle (54). Von einer Erhöhung des Serumammoniaks bei VPA - Therapie (61) sowie einer signifikanten Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels der Leber bei gesunden Probanden (123) wurde ebenfalls berichtet. Ein besonderes Risiko des tödlichen Leberversagens besteht dabei für Kinder zwischen 0 und 2 Jahren, für Patienten mit weiteren neurologischen Störungen sowie bei Kombinationstherapie (19, 49, 121).

1.4.6. ESU

Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Singultus, Sedation sowie Verstimmungs- und Erregungszustände (17, 54, 107). Es kann zu Kopfschmerzen und zu psychotischen Episoden kommen. Leukopenien, aber auch Agranulocytosen wurden beschrieben (17, 54, 107).

1.4.7. CLON

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Therapie mit CLON sind bei 50 - 75 % der Patienten sedativer Natur. Häufig sind auch Muskelhypotonie, Ataxie, Koordinationsstörungen und Schwindel (54, 107).

1.5. Anfallskontrolle bei antiepileptischer Behandlung

Die Angaben über die bei medikamentöser antiepileptischer Behandlung erreichbare Anfallskontrolle schwanken stark. Dies liegt zum

einen an der unterschiedlichen Zusammensetzung der untersuchten Patientengruppen. So ist an Epilepsiezentren der Anteil schwer behandelbarer Epilepsiefälle höher als bei den allgemeinen Patienten einer neurologischen Klinik oder eines niedergelassenen Neurologen. Zum anderen bereitet es mitunter Schwierigkeiten, die Anfallsfrequenz korrekt zu registrieren (11). Spilker et. al. (117) haben darauf aufmerksam gemacht, daß die Anfallsfrequenz häufig von sich aus in kürzeren Zeiträumen aus um einen bestimmten Wert schwankt und dabei sowohl ab- als auch zunehmen kann (s.a. 76, 99). Das bedeutet insbesondere, daß eine nur kurzfristige Anfallsregistrierung nicht genügt, um eine verlässliche Anfallsfrequenz zu ermitteln. Vielmehr ist eine Beobachtung von mindestens mehreren Monaten nötig, um festzustellen, welcher Effekt auf die Anfallsfrequenz sich bei antiepileptischer Therapie einstellt, oder ob eine etwaige Änderung nur kurzfristig war und der Eigendynamik des Anfallsleidens zuzuschreiben ist. Die Autoren (117) weisen auch darauf hin, daß in vielen Studien Patienten mit hoher Anfallsfrequenz ausgewählt werden, bei denen eine Abnahme der Anfallsfrequenz auch ohne eine therapeutische Intervention hätte eintreten können. Zur genauen Ermittlung der Anfallsfrequenz halten sie eine formale und standardisierte Aufzeichnung der Anfälle für nötig. Allgemein kann man davon ausgehen, daß bei etwa 60 - 80 % aller Epilepsien bei optimaler Therapie Anfallsfreiheit, zumindest für einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum, erreicht werden kann (1, 10, 45, 48, 52, 81, 89, 97, 101, 107, 113). Allerdings werden auch niedrigere oder höhere Werte, die jedoch stark von der Zusammensetzung des jeweiligen Patientenkollektivs abhängen, angegeben (54, 128).

Über eine gute Anfallskontrolle in Abhängigkeit von der Auswahl des geeigneten Antiepileptikums wird in der Literatur für Petit-mal-Anfälle (rund 70 - 80 % Anfallsfreiheit) (48, 107, 129)

und für primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (rund 50 - 70 % Anfallsfreiheit) (45, 48, 107, 125) berichtet. Dennoch gibt es auch eine Reihe von Arbeiten, die für beide Anfallsarten einen geringeren Prozentsatz anfallsfreier Patienten ermitteln. Dabei wird dann aber trotzdem ein guter Erfolg in der Reduzierung der Anfallsfrequenz beschrieben (9, 25, 27, 107, 110, 116, 125, 128).

Als schwieriger wird die Erzielung von Anfallsfreiheit bei Patienten mit einfachen oder komplexen partiellen Anfällen angesehen. Schmidt faßte mehrere Studien über komplexe partielle Anfälle zusammen (107). Dabei wurden mit den heute gängigen und häufig verordneten Antiepileptika zwischen 16 und 45 % der Patienten anfallsfrei, rund 20 - 30 % der Patienten hatten weniger Anfälle. Dabei könnte aber noch eine Optimierung der Therapie in einer bestimmten Zahl von Fällen möglich sein. Dennoch werden bei komplexen partiellen Anfällen auch bei optimaler Therapie zwischen 25 und 30 % der Patienten nicht anfallsfrei (107).

Bei einfachen partiellen Epilepsien wurden bei Wahl eines geeigneten Antiepileptikums bis zu 51 % der Patienten anfallsfrei (107). Nach Janz werden bei partiellen Anfällen (einfache und komplexe zusammengefaßt) zwischen 40 - 50 % anfallsfrei (48).

Bildet man Gruppen von Patienten mit verschiedenen Anfällen bzw. Anfallskombinationen, so findet man die meisten therapieresistenten Anfälle bei Patienten mit isolierten partiellen Anfällen (bei der Kombination partielle Anfälle mit Grand-mal waren die Ergebnisse relativ gut) und bei der Kombination von Absencen und Grand-mal (48). In anderen Studien über partielle Anfälle bei Anwendung verschiedener Antiepileptika lag der erreichte Anteil der Anfallsfreiheit bei maximal 31 %, eine wesentliche Reduktion der Häufigkeit der Anfälle konnte zusätzlich noch bei einem Teil der Patienten bewirkt werden (25, 27, 28, 109, 124). In einer Studie wurden

bei einfachen partiellen Anfällen 50% der Patienten, der größere Teil mit Monotherapie, anfallsfrei (26). Gleichzeitig wurde erwähnt, daß die Ergebnisse bei einfachen partiellen Anfällen besser sind als bei komplexen partiellen Anfällen, jedoch schlechter sind als bei primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.

Neuere Studien haben im übrigen gezeigt, daß für die erfolgreiche Behandlung einfacher oder komplexer partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisation die dazu notwendigen Serumkonzentrationen höher sind als bei primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (25, 28, 109). Hat ein Patient sowohl partielle als auch generalisierte Anfälle, so ist für die Kontrolle beider Anfallstypen die höhere Serumkonzentration erforderlich (109). Bestehen nur tonisch-klonische Anfälle, so sind unabhängig von einem generalisierten oder partiellen Beginn jeweils gleiche Serumkonzentrationen ausreichend (76, 109).

Mit diesen Untersuchungen wird auch in Frage gestellt, ob die bisher häufig über die Kontrolle generalisierter tonisch-klonischer Anfälle erstellten therapeutischen Bereiche auch für Patienten mit partiellen Anfällen zutreffend sind oder ob sie nicht für diese Patientengruppe zu niedrig angesetzt sind (109).

1.6. Erstmanifestationsalter

Patienten mit verschiedenen Epilepsiearten weisen unterschiedliche Lebensalter hinsichtlich der Erstmanifestation ihrer Epilepsien auf. Dies gilt vor allem für Petit mal-Anfälle aus der Gruppe der primär generalisierten Epilepsien. Dabei liegt das Erstmanifestationsalter für Propulsiv-Petit mal (BNS-Krämpfe oder West-Syndrom) zwischen der 3. Lebenswoche und dem 3. Lebensjahr (bei 75% der Kinder im 1. Lebensjahr), das für myoklonisch-astatisches Petit mal (Lennox-Syndrom) zwischen dem 9. Lebensmonat und dem 9. Lebensjahr (2/3 zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr), das für die Petit mal-Epilepsie des Schulalters (pyknoleptisches Petit mal, Pyknolepsie) zwischen dem 4. und 14. Lebensjahr (75% zwischen dem 5. und 11. Lebensjahr, 27% zwischen dem 7. und 8. Lebensjahr), das für Absencen ohne pyknoleptische Häufung zwischen dem 2. und 40. Lebensjahr (mit einem kleinen Gipfel zwischen dem 5. und 9., einem größeren zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr) sowie das für Impulsiv-Petit mal zwischen dem 9. und 27. Lebensjahr (85% zwischen dem 13. und 20. Lebensjahr) (45). Auch an anderer Stelle werden ähnliche Häufungen der Erstmanifestationsalter der Petit mal-Epilepsien beschrieben (107).

Patienten mit generalisierten Epilepsien mit großen Anfällen haben ein Erstmanifestationsalter, das über die Altersstufen verteilt ist. Allerdings haben 57% der Patienten vor dem 21. und 75% der Patienten vor dem 31. Lebensjahr ihren ersten Grand mal-Anfall (45).

Bei den partiellen Epilepsien liegt das Erstmanifestationsalter für einfache partielle Anfälle, der Ätiologie der die Hirnläsionen begründenden Faktoren entsprechend, vorwiegend im Erwachsenenalter (45), dabei etwas gehäuft in der 3. und 4. Dekade (107). Für

komplex partielle Epilepsien gilt, daß 67% dieser Anfälle zwischen dem 7. und 35. Lebensjahr auftreten (45), ein Drittel zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr und annähernd die Hälfte nach dem 20. Lebensjahr (107).

Insgesamt treten etwa drei Viertel aller Epilepsien vor dem 20. Lebensjahr auf (46).

1.7. Ursachen der Epilepsien

Bei der Mehrzahl der Epilepsien läßt sich auch nach eingehender Anamnese sowie nach körperlichen und technischen Untersuchungen keine Ursache finden. Andererseits hat auch die Feststellung einer Ursache in vielen Fällen keine therapeutische Konsequenz, da dadurch häufig nur eine Erklärung für eine abgelaufene, irreversible Schädigung des Gehirns gefunden werden kann. Dabei ist aber zu beachten, daß Anfälle, wie z.B. insbesondere einfache partielle Anfälle, ein Hinweis auf eine operativ angehbare intrakranielle Raumforderung sein können.

Können bei einer Epilepsie Ursachen gefunden werden, so spielen vor allem Hirntumoren, zerebrale Gefäßmißbildungen und -erkrankungen, akute oder chronische Entzündungen des ZNS, degenerative bzw. stoffwechselbedingte zerebrale Prozesse oder aber Mißbildungen und Defektzustände nach zerebralen Prozessen, Hypoxien oder Schädel-Hirn-Traumen eine Rolle (100, 106).

In einer Studie von Haerer et al. (39) wurden für unterschiedliche Epilepsiearten folgende Ursachen symptomatischer Epilepsien angegeben (100% entspricht allen Epilepsien, bei denen eine bestimmte

Ursache für wahrscheinlich gehalten wird):

Schädel-Hirn-Trauma	28.9%
Entzündliche ZNS- Erkrankung	18.9%
Vaskulär	17.8%
Metabol. Störung	13.3%
Alkohol	7.8%
ZNS-Neoplasma	4.4%
Anoxie	3.3%
Andere (u.a. Mißbildungen)	5.6%

Für komplex partielle Epilepsien wurden in einer Studie Neugeborenen- und Fieberkrämpfe, spastische Zerebralparalyse, Schädel-Hirn-Traumen und virale Enzephalitiden als wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Anfallsform dargestellt (103).

Bei einer Untersuchung von Rutgers (104) war bei 7 von 88 Patienten, die sich in allgemeinärztlicher Behandlung befanden, eine Ursache feststellbar. Bei jeweils drei dieser Patienten lag eine durchgemachte entzündliche ZNS-Erkrankung oder ein intrakranieller Tumor vor, und ein Patient hatte ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten. Auch in einer anderen Studie waren entzündliche Prozesse des ZNS, Anoxie während der Geburt und Schädel-Hirn-Traumen die wichtigsten bekannten Ursachen (85). Nach Bergamasco et al. ist bei perinataler Hypoxie das Risiko für die Entstehung einer Epilepsie um den Faktor 5.1 erhöht (4).

Bei Patienten mit einem Erstmanifestationsalter von 60 Jahren oder darüber stehen zerebrovaskuläre Ursachen vor Tumoren und den Folgen von Alkohol- oder Drogenmißbrauch an erster Stelle. Schädel-Hirn-Traumen stellen einen relativ kleinen Anteil dar (75).

1.8. Alkohol und Epilepsie

Die Beziehungen zwischen Alkohol und Epilepsie sind vielfältig. Zum einen kann Alkoholismus zu Entzugsanfällen bzw. über strukturelle zerebrale Schädigungen zu Epilepsien führen, zum anderen kann bei bestehender Epilepsie Alkohol als anfallsauslösende Noxe in Erscheinung treten (12, 107). In letzter Zeit wurde jedoch die direkt und absolut anfallsauslösende Wirkung von Alkohol bei Patienten, die nicht Alkoholiker sind und deren Epilepsie nicht primäre Folge von Alkoholismus ist bzw. die nicht an Entzugsanfällen leiden, zunehmend in Frage gestellt (43, 48). So scheint ein leichter bis mäßiger Alkoholkonsum (12, 107) keinen nachteiligen Effekt auf die Anfallsfrequenz zu haben. Dabei wurde kein Einfluß eines derartigen Alkoholkonsums auf generalisierte tonisch-klonische oder komplex partielle Anfälle festgestellt. Auch die Serumkonzentrationen von CBZ, PB und DPH bleiben dabei unverändert, die von VPA steigen allenfalls an. Im EEG treten weder Veränderungen im Frequenzspektrum noch im Gehalt epileptischer Aktivität auf (41).

Nach Mattson et al. (80) hat zwar ein starker Alkoholkonsum, selbst dann, wenn nur selten große Mengen getrunken werden, einen starken anfallsauslösenden Effekt, während ein mäßiger Alkoholkonsum nur geringe Effekte auf die Anfallshäufigkeit, Serumkonzentration und das EEG hat (wobei sich während steigender oder maximaler Blutalkoholwerte eher ein die epileptische Aktivität unterdrückender Effekt bemerkbar zu machen scheint.). Der antikonvulsiven Wirkung von Alkohol steht entgegen, daß bei der Elimination von Alkohol mit dem Abfall der Blutalkoholwerte die Anfallsbereitschaft gesteigert sein kann (40).

Für Patienten mit therapieresistenten Epilepsien ist die Aussage, daß ein leichter Alkoholkonsum akzeptabel ist, aber möglicherweise

einzuschränken. Hier ist Alkoholkonsum unter Umständen einer von mehreren anfallsauslösenden Faktoren, die entweder allein oder zusammen die Therapieresistenz bedingen können (1).

Für die Mehrzahl der Epilepsiepatienten (solange es sich nicht um Alkoholiker handelt) gilt nach den genannten Untersuchungen jedoch, daß der Konsum von geringen Alkoholmengen keinen nachteiligen Effekt auf den Verlauf der Epilepsie hat.

1.9. Epilepsie und Schwangerschaft

Ein wichtiger Aspekt der Behandlung von an Epilepsie erkrankten Frauen sind auftretende Schwangerschaften sowie die adäquate Beratung von Patientinnen, die einen Kinderwunsch äußern.

Die Hauptprobleme, die dabei vorkommen, sind zum einen die Frage nach Schädigungen des ungeborenen Kindes durch Anfälle in der Schwangerschaft oder durch die verabreichten Antiepileptika, zum anderen die Auswirkungen der Schwangerschaft und den dabei auftretenden Veränderungen des hormonellen Milieus, des Stoffwechsels und des Elektrolythaushalts auf den Verlauf der Epilepsie selbst sowie auf die Wirksamkeit der antiepileptischen Therapie durch daraus resultierende mögliche Einflüsse auf die Serumkonzentrationen der Antiepileptika.

Der Anteil von Epilepsiepatientinnen unter Schwangeren beträgt zwischen 0.3 und 1.0% (44, 72).

Die Auswirkung der Epilepsie auf den Verlauf der Schwangerschaft ist uneinheitlich und im Einzelfall auch nach vorherigen Schwangerschaften nicht vorhersehbar. Bei 25% der Patientinnen kommt es während einer Schwangerschaft zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz, bei 25% zu einer Abnahme und bei den restlichen 50% zu keiner wesentlichen Änderung (42, 44, 72, 107).

Ein therapeutisches Problem stellt das Viertel der Patientinnen dar, das während der Schwangerschaft eine Anfallszunahme erfährt. Für diese Zunahme werden eine Reihe von Gründen diskutiert. Das sind die bereits erwähnten physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft, aber auch psychologische Faktoren und Veränderungen der Serumkonzentrationen der Antiepileptika (44, 72, 107). Die Rolle der physiologischen und psychologischen Faktoren ist allerdings nicht in prospektiven, kontrollierten Studien gesichert und die Korrelation zwischen diesen Faktoren und der Anfallshäufigkeit bedarf noch des klinischen bzw. experimentellen Nachweises (44).

Andererseits weisen die Ergebnisse zahlreicher Studien darauf hin, daß die Serumkonzentrationen der meisten Antiepileptika während der Schwangerschaft abfallen (8, 14, 24, 44, 47, 53, 54, 72, 107). Ob der Abfall der Serumkonzentration allein jedoch ausreicht, die Häufigkeitszunahme der Anfälle während der Schwangerschaft hinreichend zu erklären, bleibt angesichts der Tatsache, daß eine derartige Häufung auch schon vor Beginn der Antiepileptika-Ära beobachtet worden ist, fraglich (107).

Zusätzlich ist auch nicht jede Abnahme der Serumkonzentration in der Schwangerschaft mit einer Zunahme der Anfallsfrequenz verknüpft. Allerdings haben in einigen Studien diejenigen Patientinnen, die eine Zunahme der Anfallsfrequenz erfahren haben, gleichzeitig eine Abnahme der Serumkonzentration aufzuweisen (44). Allgemein wird so der Abfall der Serumkonzentration der Antiepileptika dennoch als wesentlicher Faktor für eine Zunahme der Anfallsfrequenz während der Schwangerschaft betrachtet (8, 44, 47, 54, 72, 107).

Eine wichtige Ursache für einen Abfall ist mangelnde Compliance, insbesondere aus Angst vor teratogenen Nebenwirkungen der Antiepileptika (44, 47, 107). Weitere, stoffwechselbedingte, Ursachen

werden in einer gestörten Resorption, einem erhöhten Verteilungsvolumen und einer erhöhten Clearance (bei zusätzlich reduzierter Proteinbindung mit Erhöhung des freien Anteils des Antiepileptikums) gesehen (8, 44, 53, 54, 72, 107).

Von den heute als Antiepileptika der 1. Wahl verordneten Medikamenten scheint der Abfall der Serumkonzentration bei DPH besonders ausgeprägt zu sein. Auch PB (sowohl bei Verordnung als Einzelsubstanz als auch bei PRI - Therapie) fällt relativ stark ab, während die PRI - Serumkonzentration nur vergleichsweise gering betroffen ist. Auch für CBZ ist ein Abfall zu verzeichnen, ebenso für VPA und ESU, wobei dies für die beiden letztgenannten Antiepileptika weniger gut belegt ist (6, 8, 44, 53, 54, 72, 107).

Umgekehrt ist es für die Therapieplanung und die Beratung wichtig, zu wissen, welche Auswirkungen während der Schwangerschaft auftretende Anfälle auf das ungeborene Kind haben und wie hoch das Risiko teratogener Effekte durch die Antiepileptika einzuschätzen ist. Dabei sind die Ansichten darüber, ob Anfälle während der Schwangerschaft tatsächlich zu Mißbildungen bzw. anderen Schädigungen führen, durchaus widersprüchlich (44, 107). Es gibt wenige Fälle, in denen nachgewiesen ist, daß während eines Grand-mal der Mutter eine fetale Asphyxie bestand. Aber dennoch konnten auch in diesen Fällen nach der Geburt keine nachweisbaren Schäden bei den Kindern festgestellt werden (47). Damit sind Anfälle während der Schwangerschaft aber noch keineswegs als gefahrlos anzusehen, und es ist nach wie vor geboten, die Zahl der Anfälle möglichst gering zu halten (47).

Die Beurteilung teratogener Effekte der Antiepileptika ist schwierig. So weisen die Kinder unbehandelter und behandelter Mütter mit Epilepsien ein um den Faktor 1.25 bis 2.25 erhöhtes Mißbildungsrisiko gegenüber den Kindern gesunder Mütter auf (14, 44, 107). Zusätzlich ist das Mißbildungsrisiko für Kinder behandelter Mütter

gegenüber den Kindern unbehandelter Mütter um etwa den Faktor 1.5 erhöht (44). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, daß die Kinder epileptischer Väter nur geringfügig seltener Mißbildungen als die Kinder epileptischer Mütter aufweisen, und daß zumindest die größeren Mißbildungen familiär gehäuft auftreten (44).

In Untersuchungen traten kardiovaskuläre, zentralnervöse Mißbildungen sowie Mißbildungen der Extremitäten bei Kindern epileptischer Mütter nicht gehäuft auf. Orofaziale Spaltbildungen, Hypospadien, intestinale Atresien bzw. Stenosen waren dagegen gehäuft festzustellen (und zwar um den Faktor zwei, drei bzw. zehn) (44). Für die Gruppe der Spaltbildungen wird allerdings eine genetische Verknüpfung zwischen diesen und der Epilepsie vermutet, während die beiden letztgenannten Mißbildungen zwar medikamenteninduziert sein könnten, aber es dennoch auch Anhalte dafür gibt, daß sie durch Art, Schwere und Verlauf der Epilepsie induziert werden könnten (14, 44). Zumindest gibt es keinen wissenschaftlich gesicherten Hinweis, der eine Reduktion oder gar ein Absetzen der antiepileptischen Medikation rechtfertigen würde (44). Es wurde jedoch bei der Therapie mit VPA ein Zusammenhang mit Neuralrohrdefekten festgestellt (14, 44).

Eine Reihe kleinerer Mißbildungen scheint auf die Gabe von Antiepileptika zurückführbar. Darunter befinden sich Mikrozephalie im Sinne eines im Vergleich zur Norm geringeren Kopfumfangs, die sog. kraniofazialen Dysmorphien mit breitem und abgeflachtem Nasenrücken sowie weitem Augenabstand, sowie eine Hypoplasie der Nägel und/oder distalen Phalangen von Zehen und/oder Fingern (44, 88). Allerdings scheinen die Mißbildungen nicht medikamentenspezifisch zu sein und sind sowohl für DPH, CBZ, PRI, PB als auch für VPA beschrieben worden (14, 44, 88). Studien, welche die Antiepileptika als Ursache dieser kleineren Mißbildungen jedoch eindeutig sichern, obgleich dieser Zusammenhang sehr wahrscheinlich ist,

existieren allerdings noch nicht (44). Die phalangealen Hypoplasien treten allerdings fast ausschließlich bei medikamentöser antiepileptischer Therapie auf (44).

Die kleineren Mißbildungen zeichnen sich allerdings durch ihre gute Rückbildungstendenz in den ersten Lebensjahren aus (44, 88). Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß das Risiko für Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen und insbesondere das teratogene Risiko bei Epilepsiepatientinnen erhöht ist, dabei der Zusammenhang mit der antiepileptischen Therapie jedoch nicht in jedem Fall gesichert ist, und daß insbesondere Ausmaß und Gefährdungsgrad der Mißbildungen die Reduktion oder das Absetzen der antiepileptischen Medikation nicht rechtfertigen (8, 14, 44, 47, 54, 72, 107).

Allerdings besteht auch kein Nachweis, daß Antiepileptika sichere Medikamente während der Schwangerschaft sind, so daß Vorsicht und der Einsatz eines geeigneten Antiepileptikums, wenn möglich in Monotherapie, geboten sind (72, 73).

2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit den Patienten der Anfallsambulanz in der Psychiatrischen Klinik der Universität München und untersucht folgende Fragen:

- 2.1 Die Arbeit soll zunächst einen Überblick über die Häufigkeit der Verordnung der einzelnen Antiepileptika in der Anfallsambulanz geben. Darüber hinaus soll auch die Häufigkeit von Monotherapie und verschiedenen Kombinationstherapien angegeben werden.
- 2.2 Weiter soll dargestellt werden, wie sich die Serumkonzentrationen bei den verschiedenen Therapieformen (Mono- oder Kombinationstherapie) verhalten.
Inwieweit unterscheiden sich die Serumkonzentrationen bei Mono- und Kombinationstherapie und wieviele der Serumkonzentrationswerte sind dabei im optimalen therapeutischen Bereich?
- 2.3 Welche Nebenwirkungen treten bei antiepileptischer Therapie mit den einzelnen Medikamenten auf? Sind die Nebenwirkungen in Kombinationstherapie häufiger als in Monotherapie?
- 2.4 Können Unterschiede in der Anfallshäufigkeit in den einzelnen Therapieformen (Mono- oder Kombinationstherapie) festgestellt werden?
- 2.5 Wie verhalten sich die Serumkonzentrationen bei unterschiedlichen Anfallsfrequenzen?
- 2.6 Ist der Prozentsatz der Patienten mit Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich bei verschiedenen Anfallsfrequenzen ebenfalls unterschiedlich (d.h. sind bei niedriger Anfallsfrequenz mehr Werte im therapeutischen Bereich als bei hoher)?

- 2.7 Weiterhin soll noch festgestellt werden, in welchen Altersgruppen Gipfel für die Erstmanifestation der Anfallsleiden bestehen und wie häufig Ursachen für die Epilepsien gefunden werden können.
- 2.8 Außerdem soll untersucht werden, welche Beziehungen zwischen Alkohol und Epilepsie bestehen.
- 2.9 Wie häufig sind Schwangerschaften bei Epilepsiepatientinnen und wie ist der Verlauf der Schwangerschaften?
- 2.10 Treten im Zusammenhang mit Anfällen Verletzungen auf und wieviele der Anfallspatienten verfügen über einen Führerschein?

3. Material und Methode

Die Studie basiert auf den Daten von Patienten aus der Anfallsambulanz in der Psychiatrischen Klinik der Universität München. Ausgewählt wurden alle Patienten, die diese Ambulanz in den Jahren 1982 und 1983 aufgesucht haben und eine Epilepsie hatten oder zumindest Anfälle erlitten hatten. Es handelt sich dabei um 147 Frauen und 147 Männer, insgesamt also um 294 Patienten.

Aus den Krankengeschichten wurden entnommen: Alter, Geschlecht, Datum des Besuchs, Art der Anfälle, Anzahl und Dosis der Antiepileptika, Serumkonzentrationen der Antiepileptika, Anfallsfrequenz, Nebenwirkungen, Erstmanifestationsalter, Verlaufsduer, vermutete Ursache des Anfallsleidens sowie eine evtl. während der Behandlung bestehende Schwangerschaft. Außerdem wurde vermerkt, wenn sich in der Krankengeschichte ein Hinweis für Alkoholkonsum fand. Nach Hinweisen für im Anfall erlittene Verletzungen und dafür, ob Patienten im Besitz eines Führerscheins waren, wurde ebenfalls gesucht.

Aufgrund der Inhomogenität der Patientengruppen konnten statistische Verfahren keine Anwendung finden.

Nicht bei allen Patienten bzw. nicht bei allen Besuchen in der Anfallsambulanz wurden Serumkonzentrationen der Antiepileptika bestimmt. Die dabei erhobenen Daten wurden dennoch miteinbezogen, um bei den Fragestellungen, die nicht von einer derartigen Bestimmung abhängig sind, auf eine größere Anzahl von Patienten zurückgreifen zu können. Daher sind bei unterschiedlichen Fragestellungen auch unterschiedliche Fallzahlen möglich.

4. Ergebnisse

4.1. Anzahl der Patienten und Verteilung der Epilepsien

Die Epilepsien wurden gemäß den Aufzeichnungen in den Krankenakten in generalisierte (GE), partielle (PE) und unklassifizierte Epilepsien (UE) eingeteilt. Zu den unklassifizierten Epilepsien wurden auch die sog. Gelegenheitsanfälle gerechnet. Sekundär generalisierte Anfälle wurden in die Gruppe der partiellen Epilepsien eingeordnet. Dabei ergab sich für die 294 Patienten folgende Verteilung :

	Frauen	Männer	Summe
GE	101	84	185 (62,9%)
PE	34	32	66 (22,4%)
UE	12	31	43 (14,6%)

4.2. Häufigkeit von Mono- und Kombinationstherapien

139 Patienten wurden zumindest zu einem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum mit einer Monotherapie behandelt. 58 Patienten konnten für einen Teil des Beobachtungszeitraums ohne Medikation auskommen, hatten aber vorher oder nachher ein oder mehrere Antiepileptika bekommen, während 46 Patienten während der ganzen Zeit ohne Verordnung eines Antiepileptikums betreut wurden.

Für die Patienten mit Monotherapie ergab sich die aus Tab. 2 folgende Verteilung. Dabei wurde in 24 Fällen eine Monotherapie begonnen, während in 19 Fällen eine bestehende Monotherapie wieder aufgegeben werden mußte.

MT	Frauen	Männer	Summe
Zahl der Patienten	68	71	139
DPH	32	34	66
CBZ	13	12	25
PRI	15	7	22
PB	3	7	10
VPA	11	8	19
ESU	0	1	1
CLON	4	1	5

Tab. 2

Zer-Therapie (Kombinationen)

	DPH	CBZ	PRI	PB	VPA	ESU	CLON
DPH	---	14	13	13	5	2	0
CBZ	14	---	8	3	11	2	5
PRI	13	8	---	2	5	0	1
PB	13	3	2	---	7	1	0
VPA	5	11	5	7	---	1	1
ESU	2	2	0	1	1	---	0
CLON	0	5	1	0	1	0	---

Tab. 3

Kombinationstherapien

Zer-Kombinationstherapie (KT2)

Im Beobachtungszeitraum waren 95 Zer-Therapien bei 93 Patienten zu beobachten (s. Tab. 3). Dabei sind auch Medikamente berücksichtigt, die feste Kombinationen antiepileptisch wirksamer Inhaltsstoffe enthalten. Es handelte sich dabei in vier Fällen um Kombinationen von DPH und PB.

Tab. 4 zeigt die einzelnen Medikamente in der Häufigkeit ihrer Verordnung.

KT2	Frauen	Männer	Summe
Zahl der Patienten	49	44	93
DPH	23	27	50
CBZ	27	16	43
PRI	12	17	29
PB	12	14	26
VPA	19	11	30
ESU	4	2	6
CLON	5	2	7

Tab. 4

Die drei häufigsten 2er-Kombinationen waren :

DPH/CBZ 14 Verordnungen

DPH/PRI und DPH/PB jeweils 13 Verordnungen

CBZ/VPA 11 Verordnungen

3er-Kombinationen (KT3)

Bei 31 Patienten wurden 34 Kombinationstherapien mit drei Antiepileptika durchgeführt. Tab. 5 zeigt die Häufigkeit, in der die einzelnen Medikamente verordnet wurden. Die häufigste Kombination war dabei CBZ/PRI/VPA bei sechs Patienten, während mit den übrigen Antiepileptika beliebige Kombinationen gebildet wurden, die ein- bis zweimal verordnet wurden. Vier Patienten erhielten das Medikament Apydan, eine Kombination aus DPH, PB und Brom.

4er- und 5er-Kombinationen (KT4 und KT5)

4er-Kombinationen wurden bei fünf Patienten fünfmal durchgeführt. CBZ und PRI wurden fünfmal, DPH viermal, VPA und CLON zweimal, PB und Diazepam einmal verordnet. Bei einem Patienten wurde eine Therapie mit fünf antiepileptisch wirksamen Substanzen (DPH, CBZ,

KT3	Frauen	Männer	Summe
Zahl der Patienten	13	18	31
DPH	8	14	22
CBZ	10	9	19
PRI	9	5	14
PB	5	8	13
VPA	7	8	15
ESU	1	5	6
CLON	1	3	4

Tab. 5 Häufigkeit der Verordnung

PB, VPA, Brom) durchgeführt.

Insgesamt ergaben sich 293 verschiedene Mono- und Kombinationstherapien (d.h. daß ein Teil der Patienten mit verschiedenen Therapieformen behandelt worden ist), wobei die einzelnen Antiepileptika mit der in Tab. 6 dargestellten Häufigkeit zur Anwendung kamen.

Alle Therapien	Frauen	Männer	Summe
Zahl der Patienten	146	147	293
DPH	68	75	143
CBZ	55	38	93
PRI	40	30	70
PB	22	29	51
VPA	39	28	67
ESU	5	8	13
CLON	11	7	18

Tab. 6 Häufigkeit der Verordnung bei allen Therapieformen

4.3. Serumkonzentrationen der verschiedenen Antiepileptika bei Mono- und Kombinationstherapie

Dieser Teil der Arbeit befaßte sich damit, die Häufigkeit, mit der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich bzw. darüber oder darunter liegen, für Mono und Kombinationstherapien darzustellen und zu vergleichen. Außerdem wurden die Mittelwerte der Serumkonzentrationen und der erhaltenen Dosis berechnet, um weitere Vergleiche zwischen Mono- und Kombinationstherapie anstellen zu können. Bei 194 Patienten wurde die Serumkonzentration bestimmt. Als Bezug für die Zuordnung der Serumkonzentrationen aus der Epilepsie-Ambulanz in die jeweiligen Bereiche wurde folgende Einteilung der Serumkonzentrationen gewählt (6, 9, 18, 23, 54, 58, 74, 86, 89, 107, 113, 114, 126) :

Antiepileptikum	Therapeut. Bereich	Tox. Bereich (in mcg/ml)
DPH	5 - 20	> 25
CBZ	4 - 12	> 15
PRI	5 - 12	> 15
PB	10 - 40	> 50
VPA	40 - 120	>120
ESU	40 - 100	>100

4.3.1. DPH

Aus Abb. 1 geht hervor, daß sowohl bei Mono- als auch bei Kombinationstherapie eine Anzahl von Serumkonzentrationen unterhalb des als therapeutisch angesehenen Bereichs liegt. Dieser Anteil steigt stetig von 19,2% bei Monotherapie (MT) auf 28,6% bei Kombinationstherapie (KT). Die Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich fallen von 64,1% auf 60,7% gering ab, erreichen aber bei 2er-

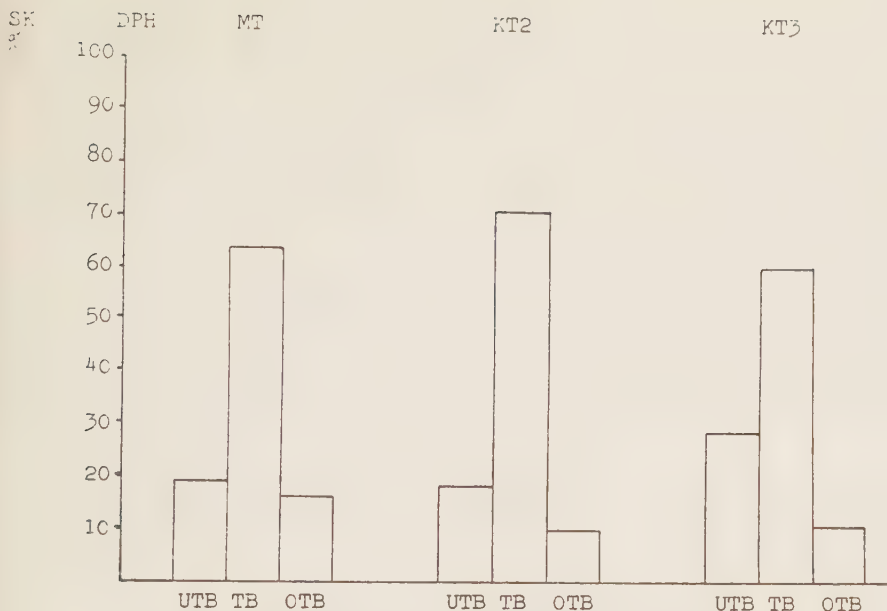


Abb. 1 Prozentuale Verteilung der Serumkonzentrationen auf die verschiedenen Bereiche bei Mono- und Kombinations-therapie mit DPH

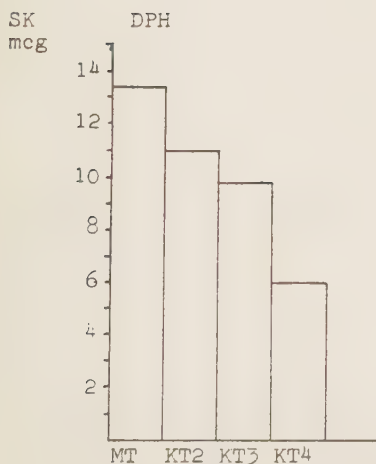


Abb. 2.1. Mw Serumkonzentration und Therapieform

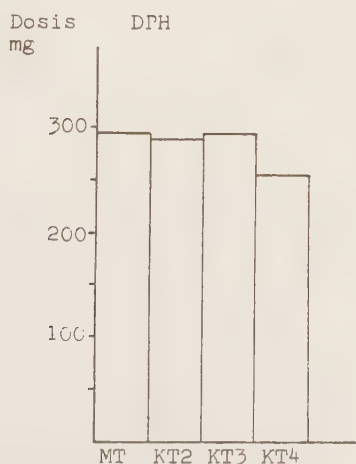


Abb. 2.2. Mw Dosis und Therapieform

Therapie ein Maximum mit 71,8%. Die Serumkonzentrationen, die oberhalb des therapeutischen Bereichs liegen, fallen im Vergleich zur Monotherapie auf etwa die Hälfte ab. Tab. 7 und die Abb. 2.1, 2.2 und 2.3 zeigen das Verhalten der Mittelwerte von Serumkonzentration (Mw) und Dosis(Mwd) sowie von Q als dem Quotienten dieser Mittelwerte in den einzelnen Therapieformen. Dabei ist ein ständiger Abfall der erreichten Serumkonzentrationen beim Übergang von Monotherapie hin zu den Kombinationstherapien zu verzeichnen. Während der Dosismittelwert in allen Gruppen annähernd gleich bleibt, sinkt die pro Dosisereinheit erreichte Serumkonzentration ab.

SK in	MT	KT2	KT3	KT4
n	78	71	28	7
Mw(mcg/ml)	13.4±18.0	11.0± 6.3	9.8± 9.3	6.0± 2.2
<Mw	69.2%	56.3%	60.7%	28.6%
>Mw	30.8%	43.7%	39.3%	71.4%
Median (mcg/ml)	8.6	10.0	6.8	6.3
Mwd(mg)	296	288	294	257
Q(SK/Dosis) x0.01	4.5	3.8	3.3	2.3

Tab. 7 DPH bei MT und KT

Da DPH von VPA aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängt wird, kann es sein, daß bei Kombinationstherapie mit DPH und VPA der freie Anteil von DPH ansteigt, und der gebundene Anteil (das ist der bei der Serumkonzentration gemessene Anteil) absinkt, und so ein falsch niedriger Wert für DPH bestimmt wird (62).

In der vorliegenden Untersuchung wurden daher die Werte, die bei den Kombinationen DPH/VPA für DPH gemessen wurden, mit den für alle Kombinationstherapien von DPH erhobenen Werten verglichen.

Q
(x0.01)

DPH

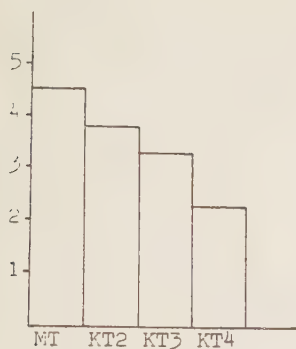


Abb. 2.3 Quotient aus den Mittelwerten von Serumkonzentration und Dosis

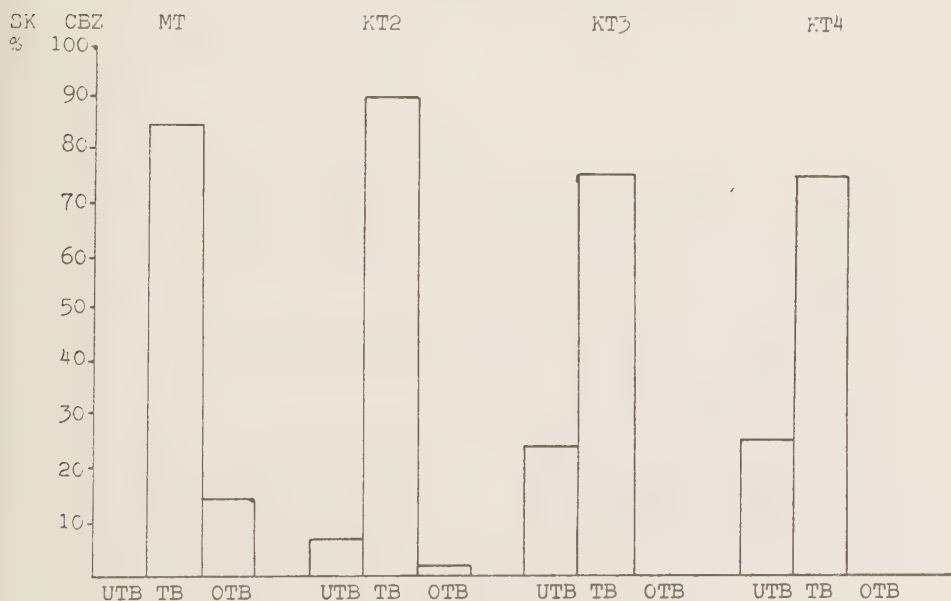


Abb. 3 Verteilung der Serumkonzentrationen bei Mono- und Kombinationstherapie mit CBZ

Tab. 8 zeigt, daß sich die Serumkonzentrationen von DPH bei den verschiedenen Kombinationstherapien bei wenigen bestimmten Serumkonzentrationen für die Kombination DPH/VPA unregelmäßig verhalten. Die Mittelwerte der Summe aller Kombinationstherapien von DPH gegenüber den Mittelwerten der Summe aller Kombinationen DPH/VPA unterscheiden sich kaum, so daß hier keine Tendenz festzustellen ist, die einen Hinweis auf falsch niedrige Serumkonzentrationen von DPH geben könnte.

	KT2	KT3	KT4	Summe
DPH (Mw) (mcg/ml)	11.0	9.8	6.0	10.3
n	71	28	7	106
DPH/VPA (mcg/ml)	7.7	12.9	2.2	9.8
n	6	9	2	17

Tab. 8 SK von DPH bei Kombinationstherapie

4.3.2. CBZ

Abb. 3 zeigt, daß bei Monotherapie (MT) keine Serumkonzentrationen von CBZ unterhalb des therapeutischen Bereichs liegen, während es bei 3er- oder 4er-Kombinationstherapie (KT3 bzw. KT4) 24 bzw. 25% sind. Allerdings ist im Gegensatz zur Monotherapie bei den Kombinationstherapien nur eine einzige Serumkonzentration oberhalb des therapeutischen Bereichs.

Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen fallen bei der Hinzunahme weiterer Medikamente ab (s. Tab. 9 und Abb. 4.1). Zwar nimmt auch die Dosis leicht ab, doch fällt der Quotient aus Serumkonzentration und Dosis ebenfalls (Abb. 4.2 und 4.3).

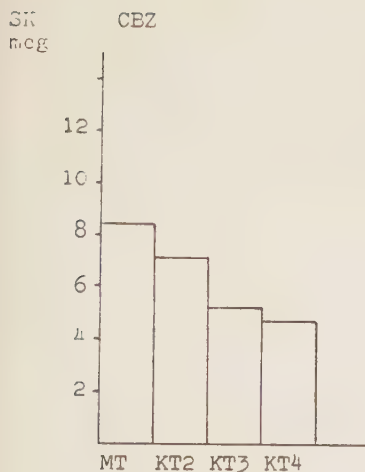


Abb. 4.1 Mw Serum-
konzentration und
Therapieform

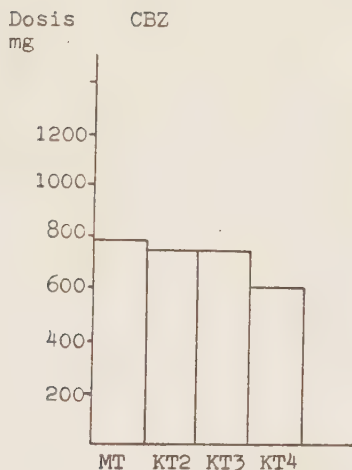


Abb. 4.2 Mw Dosis und
Therapieform

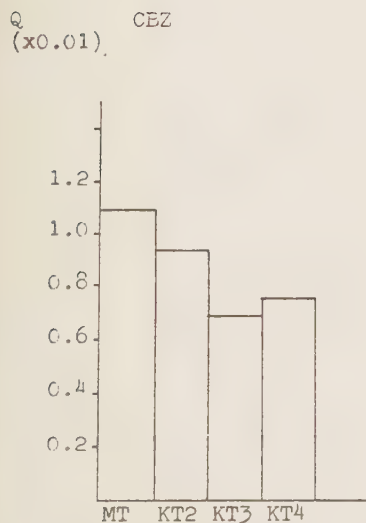


Abb. 4.3 Quotient aus den
Mittelwerten von Serumkon-
zentration und Dosis

SK in	MT	KT2	KT3	KT4
n	27	51	25	8
M (mcg/ml)	8.4±2.6	7.1±3.6	5.2±1.9	4.7±1.6
<Mw	66.7%	60.8%	48.0%	50.0%
>Mw	33.3%	39.2%	52.0%	50.0%
Median (mcg/ml)	8.0	6.2	5.2	4.4
Mwd (mg)	793	755	756	613
Q (SK/Dosis) x0.01	1.10	0.94	0.69	0.76

Tab. 9 CBZ bei MT und KT

Primidontherapie

MT n=25

PBu PRIu: 3 (12%)	PBu PRI-: 2 (8%)	PBu PRIo: 1 (4%)
PB- PRIu: 1 (4%)	PB- PRI-: 8 (32%)	PB- PRIo: 10 (40%)
PBo PRIu: 0	PBo PRI-: 0	PBo PRIo: 0

KT2 n=40

PBu PRIu: 8 (20%)	PBu PRI-: 0	PBu PRIo: 0
PB- PRIu: 10 (25%)	PB- PRI-: 12 (30%)	PB- PRIo: 4 (10%)
PBo PRIu: 0	PBo PRI-: 5 (13%)	PBo PRIo: 1 (3%)

KT3 n=16

PBu PRIu: 2 (13%)	PBu PRI-: 0	PBu PRIo: 0
PB- PRIu: 5 (31%)	PB- PRI-: 3 (19%)	PB- PRIo: 3 (19%)
PBo PRIu: 0	PBo PRI-: 2 (13%)	PBo PRIo: 1 (6%)

KT4 n=8

PB- PRIu: 3 (38%)	PB- PRI-: 1 (13%)	PB- PRIo: 2 (25%)
		PBo PRIo: 2 (25%)

Zeichenerklärung: u = SK unterhalb, - = innerhalb und o = oberhalb des therapeut. Bereichs

Tab. 10 SK von PRI und PB bei Primidontherapie

4.3.3. PRI

Zur Steuerung der Primidontherapie werden bei den Patienten PRI und PB bestimmt. Tab. 10 gibt einen Überblick über die verschiedenen Konstellationen, die für die Serumkonzentrationen von PRI und PB auftreten können. In Mono- und 2er-Kombinationstherapie waren PB und Pri zusammen öfter im therapeutischen Bereich. PB lag bei Monotherapie mit 76% der Werte im therapeutischen Bereich, doch auch bei Kombinationstherapie lagen noch über 65% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich (vgl. Abb. 5). Es fanden sich nur bei Kombinationstherapie Werte oberhalb des therapeutischen Bereichs. Bei PRI waren bereits bei Monotherapie weniger als 50% der Werte im therapeutischen Bereich (vgl. Abb. 6). Dieser Anteil sank bei Kombinationstherapie noch weiter und der Anteil unterhalb des therapeutischen Bereichs nahm zu. Bei 4er-Kombinationstherapie (KT4) wurden nur 8 Serumkonzentrationen bestimmt.

Tab. 11 und die Abb. 7.1 bis 7.5 zeigen für PRI und PB die Mittelwerte von Serumkonzentration und Dosis sowie den Quotienten dieser Mittelwerte bei Mono- und Kombinationstherapie. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen von PB steigen bei der Hinzunahme weiterer Medikamente ständig an. Der Verlauf des Mittelwerts der verabreichten Dosis war allerdings in den verschiedenen Therapieformen uneinheitlich. Jedoch nahm die pro Gewichtseinheit PRI erreichte Serumkonzentration von PB bei den Kombinationstherapien zu. Für die Serumkonzentration von PRI war keine einheitliche Veränderung zu erkennen, auch das Verhältnis der Mittelwerte von Serumkonzentration und Dosis wies für PRI keine Regelmäßigkeit auf.

Die Literatur enthält auch Angaben über zu erwartende Werte für das Verhältnis der Serumkonzentrationen von PB und PRI (PB/PRI). Für die Monotherapie werden Werte von 1.6 ± 0.2 ; 1.5 bis 2.5 und

SK
%

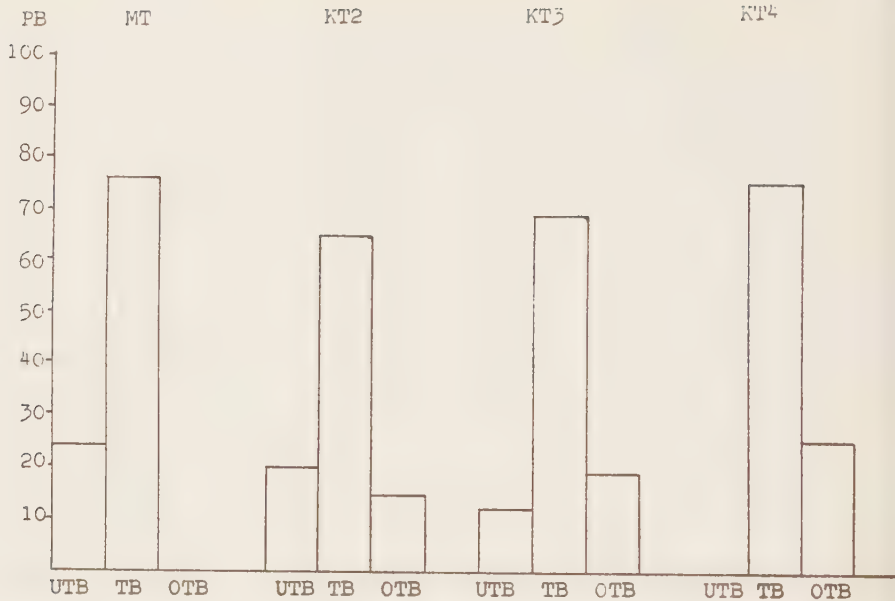


Abb. 5 Verteilung der Serumkonzentrationen von PB bei Mono- und Kombinationstherapie mit PRI

SK
%

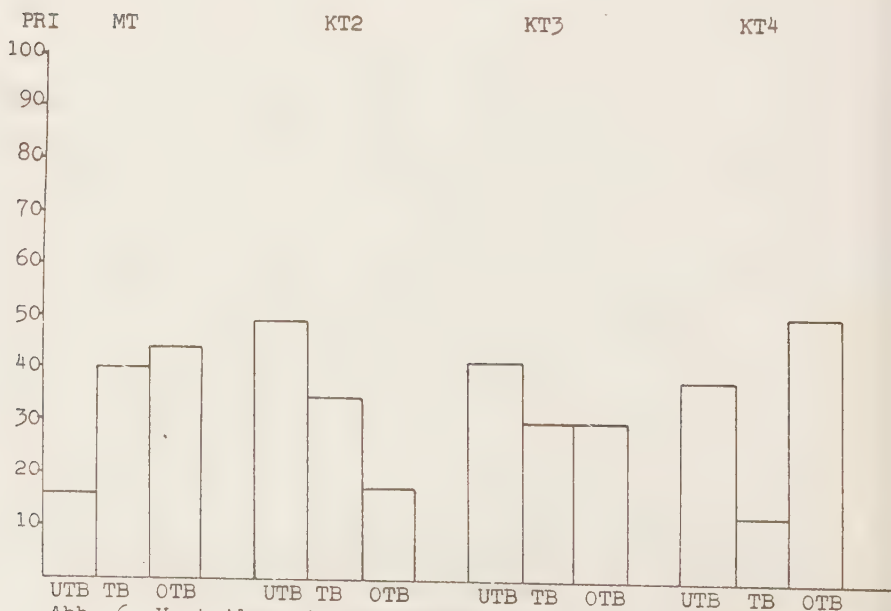


Abb. 6 Verteilung der Serumkonzentrationen von PRI bei Mono- und Kombinationstherapie mit PRI

SK
mcg

PB (PRI-Metabolit)

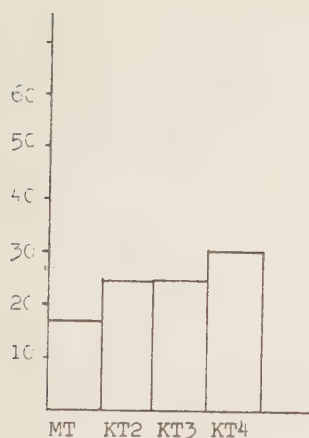


Abb. 7.1 Mw Serum-
konzentration und
Therapieform

Q
(x0.01)

PB (PRI-Metabolit)

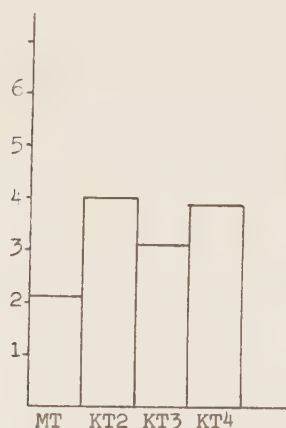


Abb. 7.2 Quotient aus
den Mittelwerten von
Serumkonzentration und
Dosis

SK
mcg

PRI

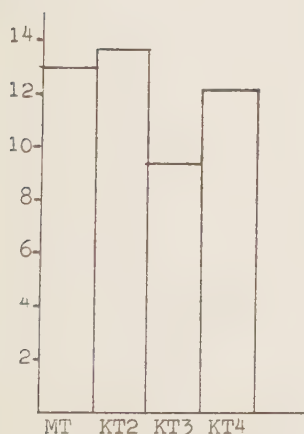


Abb. 7.3 Mw Serum-
konzentration und
Therapieform

Q
(x0.01)

PRI

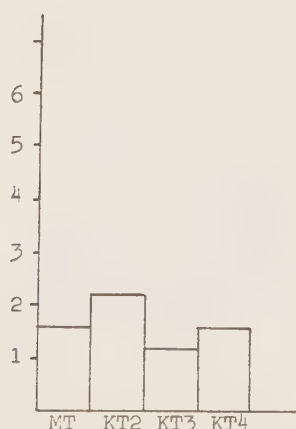


Abb. 7.4 Quotient aus
den Mittelwerten von
Serumkonzentration und
Dosis

1.5 bis 3.0 angeführt, während bei Kombinationstherapie das Verhältnis zugunsten von PB auf Werte von 2.5 bis 3.0 bzw. 4.0 oder höher ansteigt (53, 56, 57, 107).

Tab. 11 und Abb. 7.6 zeigen einen Wert von 1.4 ± 0.8 für die Monotherapie. Die Werte bei Kombinationstherapie liegen, der Literatur entsprechend, höher, allerdings mit einer erheblichen Zunahme der Standardabweichung.

SK in	MT	KT2	KT3	KT4
n	25	40	16	8
PRI				
Mw (mcg/ml)	13.0 ± 6.0	13.7 ± 6.6	9.4 ± 6.1	12.2 ± 9.0
<Mw	56.0%	85.0%	50.0%	50.0%
>Mw	44.0%	15.0%	50.0%	50.0%
Median (mcg/ml)	11.2	8.1	9.7	13.3
Mwd (mg PRI)	813	621	815	787
Q(SK/Dosis) $\times 0.01$	1.6	2.2	1.2	1.6
PB				
Mw (mcg/ml)	17.3 ± 11.2	25.1 ± 18.3	25.4 ± 15.0	30.7 ± 14.4
<Mw	56.0%	57.5%	50.0%	37.5%
>Mw	44.0%	42.5%	50.0%	62.5%
Median (mcg/ml)	17.2	18.8	23.7	34.2
Q(SK/Dosis) $\times 0.01$	2.1	4.0	3.1	3.9
PB/PRI	1.4 ± 0.8	3.1 ± 2.2	2.8 ± 1.4	5.2 ± 5.1

Tab. 11 PRI und sein Metabolit PB bei MT und KT

Dosis PKJ
mg

FB/PRI

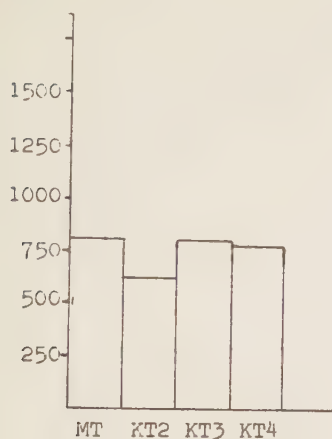


Abb. 7.5 Mw Dosis und Therapieform

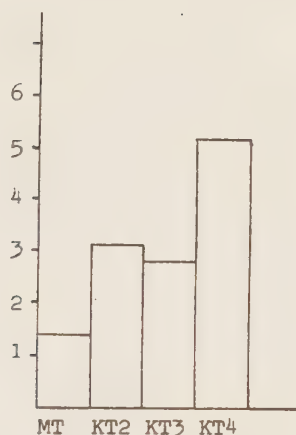


Abb. 7.6 Verhältnis FB/PRI in Mono- und Kombinationstherapie

SK
%

FB (als Einzelsubstanz)

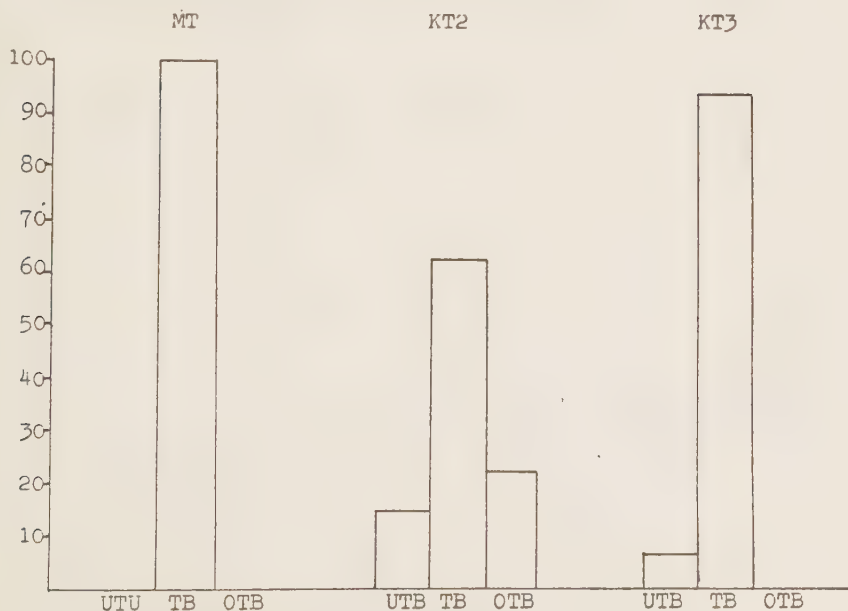


Abb. 8 Serumkonzentrationen bei MT und KT mit PB

4.3.4. PB (als Einzelsubstanz)

Phenobarbital wurde auch als Einzelsubstanz in Mono- und Kombinationstherapie verordnet. Bei Monotherapie waren 100% der Werte (bei 10 Serumkonzentrationen) im therapeutischen Bereich (s. Abb. 8). Bei Kombinationstherapie waren bei 2er-Therapie (KT2) weniger als zwei Drittel der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich, der Rest zu 14.8% unterhalb und zu 22.2% oberhalb des therapeutischen Bereichs. Bei 3-er Therapie (KT3) waren aber wieder 93.3% der Werte im therapeutischen Bereich. Nach Tab. 12 und Abb.9.1 stieg der Mittelwert der Serumkonzentrationen bei 2er-Therapie an und fiel bei 3er-Therapie fast wieder auf den Wert bei Monotherapie ab. Die mittlere Dosis war bei Monotherapie am höchsten und hatte bei 2er- und 3er-Therapie praktisch identische Werte (s. Abb. 9.2). Der Q-Wert stieg bei 2er-Therapie an und fiel bei 3er-Therapie nur noch geringfügig ab, so daß er bei 3er-Therapie deutlich über dem Wert bei Monotherapie lag (Abb. 9.3).

SK in	MT	KT2	KT3	KT4
n	10	27	15	0
Mw(mcg/ml)	23.4±6.0	28.0±15.6	24.5±9.4	-
<Mw	50.0%	59.3%	40.0%	-
>Mw	50.0%	41.7%	60.0%	-
Median (mcg/ml)	22.4	24.9	26.9	-
Mwd(mg)	278	224	225	-
Q(SK/Dosis) x0.01	8.4	12.5	10.9	-

Tab. 12 PB (als Einzelsubstanz) in MT und KT

SK PB (als Einzelsubstanz)
mg

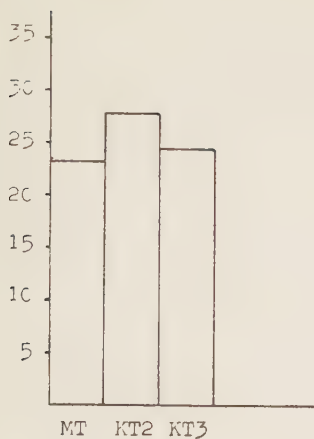


Abb. 9.1 Mw Serumkonzentration und Therapieform

Dosis PB
mg

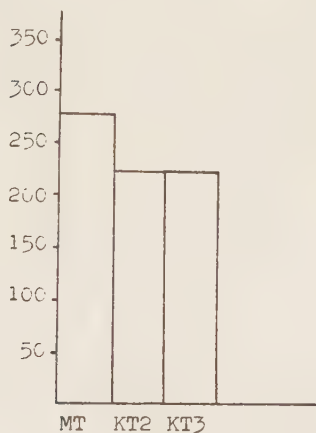


Abb. 9.2 Mw Dosis und Therapieform

Q PB (als Einzelsubstanz)
(x0.01)

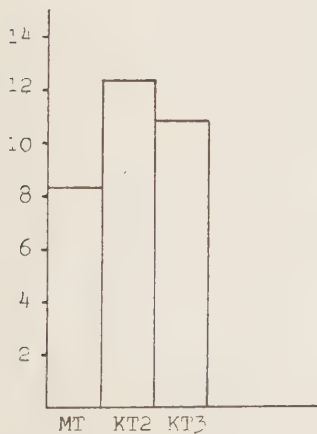


Abb. 9.3 Quotient aus den Mittelwerten von Serumkonzentration und Dosis

4.3.5. VPA

Bei VPA waren bei Zer-Therapie mehr Werte (83.8%) im therapeutischen Bereich zu finden als bei Monotherapie (76.2%). Allerdings waren bei 3er-Therapie 40% der Werte unterhalb des therapeutischen Bereichs. Oberhalb des therapeutischen Bereichs war insgesamt nur ein einziger Wert. Auch der Mittelwert der Serumkonzentration war in Zer-Therapie am höchsten. Allerdings hatte hier auch die Dosis von VPA ihren höchsten Mittelwert. Setzt man die Mittelwerte der Dosis in Relation zu den Serumkonzentrations-Mittelwerten, so ergibt sich aber auch hier ein steter Abfall des Quotienten Q (s. Tab.13 und Abb.11.1 bis 11.3). Für 4er- und 5er-Therapie lag jeweils nur ein Wert vor.

SK in	MT	KT2	KT3	KT4
n	21	37	15	1
Mw(mcg/ml)	54.4±27.2	69.8±26.2	45.7±19.1	-
<Mw	52.4%	56.8%	40.0%	-
>Mw	47.6%	43.2%	60.0%	-
Median (mcg/ml)	54.1	68.2	47.6	-
Mwd(mg)	867	1397	1247	-
Q(SK/Dosis) x0.01	6.2	5.0	3.7	-

Tab. 13 VPA in MT und KT

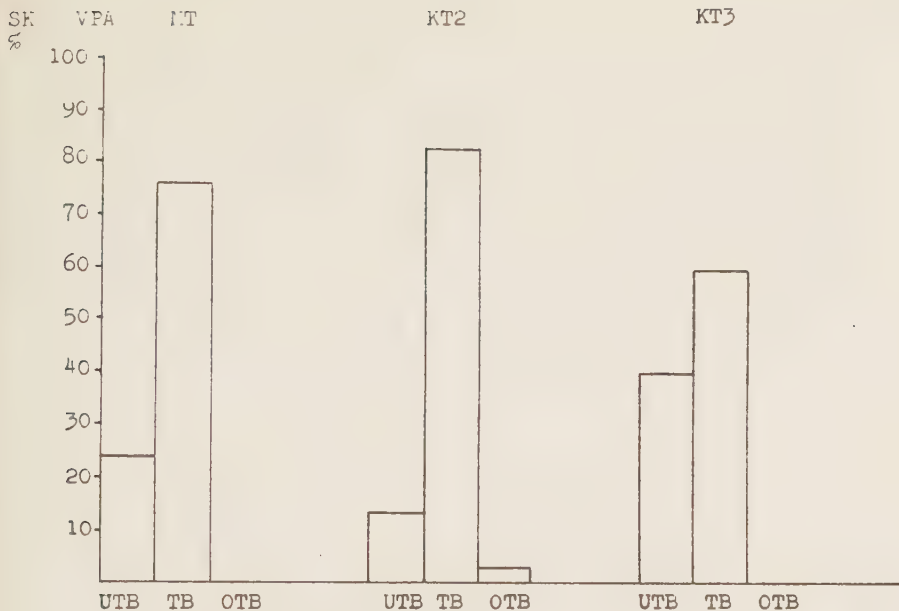


Abb. 1C Verteilung der Serumkonzentrationen bei Mono- und Kombinationstherapie mit VPA

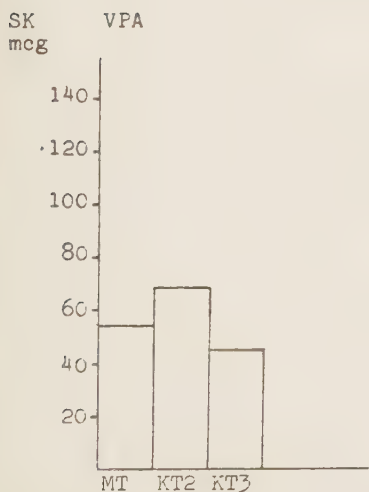


Abb. 11.1 Mw Serumkonzentration und Therapieform

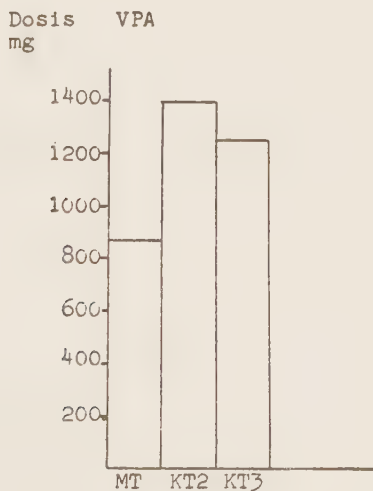


Abb. 11.2 Mw Dosis und Therapieform

Q
(x0.01)

VPA

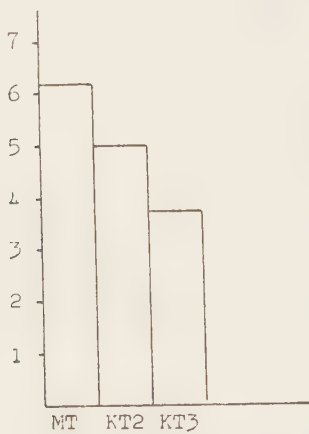


Abb. 11.3 Quotient aus den Mittelwerten von Serumkonzentration und Dosis

4.3.6. ESU

Von ESU wurden insgesamt 11 Serumkonzentrationen bestimmt. Eine Monotherapie mit ESU wurde nicht durchgeführt. Aus Tab. 14 geht hervor, daß bei 3er-Therapie alle vier Werte im therapeutischen Bereich lagen, bei 2er-Therapie aber nur zwei der sieben Werte. Der Mittelwert der Serumkonzentrationen war bei 3-er Kombination etwas höher, der der Dosis etwas niedriger als bei 2er-Therapie. Der Quotient Q stieg bei 3er-Therapie an. Allerdings kann bei nur 11 Werten kein eindeutiger Trend festgestellt werden.

SK in	MT	KT2	KT3	KT4
n	0	7	4	0
Mw(mcg/ml)	-	31.9±21.6	36.6± 2.2	-
<Mw	-	57.1%	50.0%	-
>Mw	-	42.9%	50.0%	-
Median (mcg/ml)	-	23.1	36.4	-
Mwd(mg)	-	821	750	-
Q(SK/Dosis) x0.01	-	3.8	4.9	-
UTB n	-	5	0	-
TB n	-	2	4	-
OTB n	-	0	0	-

Tab. 14 ESU in KT

4.4. Intraindividuelle Schwankungen der Serumkonzentration bei unveränderter Therapie

Weiter war es Ziel dieser Arbeit, festzustellen, wie sich die Serumkonzentrationen der Antiepileptika bei unveränderter Therapie verhielten.

Dazu wurden die Daten von Patienten herangezogen, bei denen im Beobachtungszeitraum zwei oder mehr Serumkonzentrationsbestimmungen eines Antiepileptikums durchgeführt worden waren. Das betreffende Antiepileptikum war dabei jeweils in gleichbleibender Dosis eingenommen worden. Dabei wurde noch unterschieden zwischen Patienten, bei denen die gesamte antiepileptische Therapie unverändert blieb und solchen, bei denen die Dosis der in Kombinationstherapie verordneten Medikamente verändert wurde.

Leppik führt in einer Arbeit über DPH an, daß der Variationskoeffizient ein geeigneter Parameter ist, um zwischen Compliance und Non-Compliance zu unterscheiden (64). Der Variationskoeffizient (CV) berechnet sich aus der Formel $CV = \frac{SD}{Mw} \times 100\%$ (SD = Standardabweichung und Mw = Mittelwert der Serumkonzentrationen). Zwar wird die Höhe der Serumkonzentration von verschiedenen Variablen wie Genauigkeit der Meßmethode oder Resorption und Metabolismus der Medikamente bestimmt, doch kann bei einem Variationskoeffizienten von <20% davon ausgegangen werden, daß der Patient die Medikamente regelmäßig einnimmt (64). Bei einem Variationskoeffizient von über 20% muß bei sonst gleichen Bedingungen zumindest mit der Möglichkeit der Non-Compliance des Patienten gerechnet werden (64)."

In der vorliegenden Arbeit wurde der Variationskoeffizient für die verschiedenen Antiepileptika berechnet (Tab.15 und Abb. 12.1 und 12.2).

CV <20%	DPH n	CBZ n	PRI n	PB(PRI)	PB(Es)	VPA n
MT	63% 19	100% 4	67% 6	100% 4	100% 1	0% 2
KTuv	65% 23	57% 14	83% 12	67% 12	64% 11	50% 4
STuv	64% 42	67% 18	78% 18	75% 16	67% 12	33% 6
KTv	50% 14	63% 16	50% 6	75% 8	67% 3	60% 16

n = Summe aller Wertepaare (z.B. MT DPH 19 Wertepaare, davon 63% mit CV <20%); PB(PRI) = PB als Metabolit von PRI; PB(Es) = PB als Einzelsubstanz; KTuv = KT unverändert; STuv = Summe unveränderter MT und KT; KTv = KT(Begleitmedikation) verändert

Tab. 15 Variationskoeffizient CV bei MT und KT

Bei DPH ist der Prozentsatz von Variationskoeffizienten, die kleiner als 20% sind, bei Monotherapie und unveränderter Kombinationstherapie annähernd gleich, fällt aber bei veränderter Kombinationstherapie auf 50% ab.

Bei CBZ ist, bei nur vier Werten in Monotherapie, ein höherer Anteil von CV <20% bei veränderter im Gegensatz zu unveränderter Kombinationstherapie festzustellen. Nimmt man aber Monotherapie und unveränderte Begleittherapie zusammen, so ist ein leichter Abfall bei veränderter Kombinationstherapie zu verzeichnen.

PRI hatte bezüglich der Serumkonzentration von PRI bei unveränderter Therapie deutlich mehr Variationskoeffizienten in einem Bereich <20% als bei veränderter Therapie. Allerdings lagen bei unveränderter Kombinationstherapie deutlich mehr Variationskoeffizienten in diesem Bereich als bei reiner Monotherapie. Für den Metaboliten PB waren die Werte für veränderte und die Summe der unveränderten Therapien gleich. Jedoch waren bei unveränderter Kombinationstherapie weniger Variationskoeffizienten im Bereich <20% als bei veränderter. Bei Monotherapie waren von vier Variationskoeffizienten alle <20%.

Bei der Gabe von PB selbst als Antiepileptikum war, bei nur drei Werten bei veränderter Begleittherapie, nur ein geringer Unter-

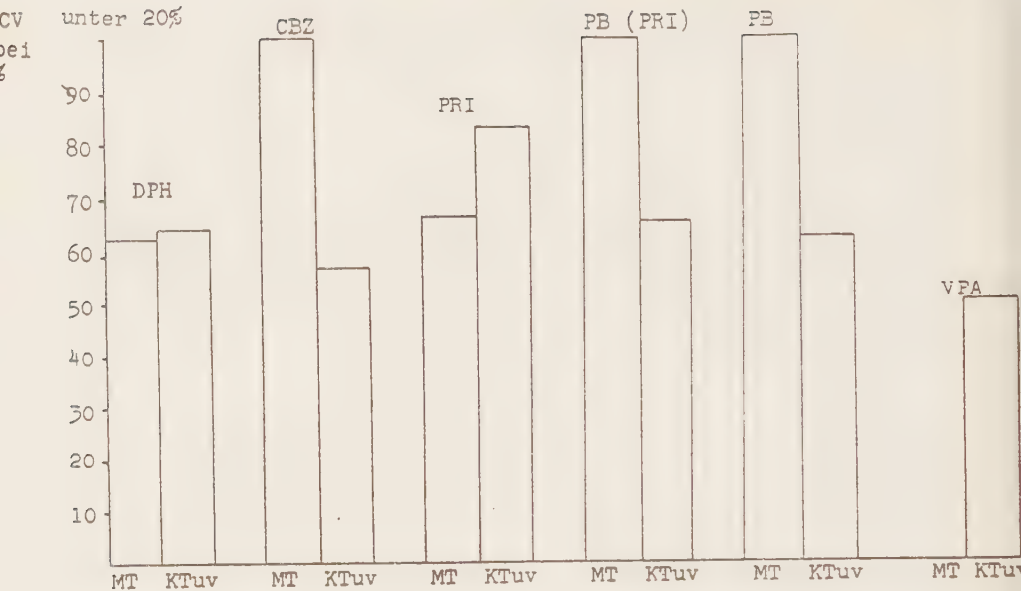


Abb. 12.1 Anteil von CV unter 20% bei unveränderter Mono- und unveränderter Kombinationstherapie

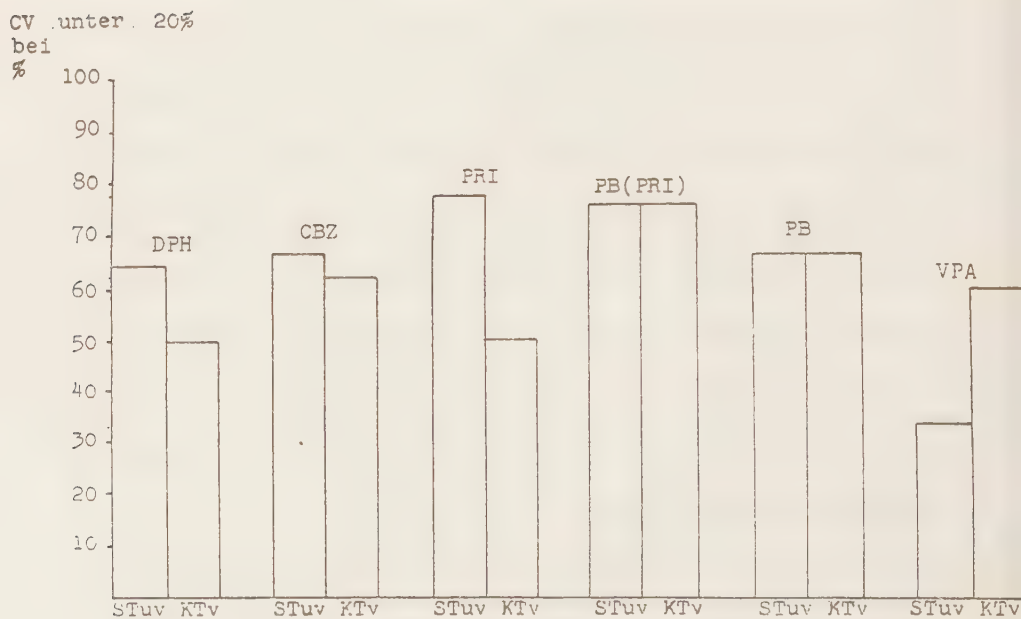


Abb. 12.2 Anteil von CV unter 20% bei der Summe unveränderter Therapien sowie bei veränderter Kombinationstherapie

schied zwischen veränderter und unveränderter Therapie festzustellen.

Bei VPA waren bei unveränderter Kombinationstherapie 50% der Variationskoeffizienten im Bereich kleiner 20% (insgesamt bei unveränderter Therapie nur 33%), bei veränderter Begleittherapie waren es 60%.

Außer bei DPH und PRI (SK von PRI) waren bei keinem Antiepileptikum bei veränderter Begleittherapie deutlich weniger Variationskoeffizienten im Bereich $<20\%$ als bei unveränderter Begleittherapie. Bei CBZ waren es nur um 4% weniger. Bei den anderen Antiepileptika war es genau umgekehrt. Darüber hinaus waren DPH und PRI die einzigen Antiepileptika, die bei unveränderter Kombinationstherapie mehr Wertepaare mit einem Variationskoeffizienten $<20\%$ hatten als bei veränderter Kombinationstherapie.

4.5. Nebenwirkungen der Antiepileptika

Ein weiteres Ziel der Arbeit war, die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen (NW) der einzelnen Antiepileptika in Mono- oder Kombinationstherapie festzustellen. Dabei wurde anhand der Krankengeschichten untersucht, ob die Patienten bei den einzelnen Besuchen in der Anfallsambulanz über Nebenwirkungen klagten oder Intoxikationserscheinungen aufwiesen.

4.5.1. DPH

Aus Tab. 16 ist ersichtlich, wie häufig die verschiedenen Antiepileptika insgesamt verordnet wurden (bei einer Verordnung können mehrere verschiedene Nebenwirkungen aufgetreten sein.)

Verordnungen n	MT	KT2	KT3	KT4+	Summe
DPH	66	50	22	5	143
CBZ	25	43	19	6	93
PRI	22	29	14	5	70
PB	10	26	13	2	51
VPA	19	30	15	3	67
ESU	1	6	6	0	13

Tab. 16 Häufigkeit der Verordnung der Antiepileptika

Nebenwirkung	MT	KT2	KT3	KT4	Summe
Müdigkeit	7	6	7	2	22
Gingivahypertrophie	6	-	1	-	7
Schwindel	4	2	1	-	7
Benommenheit	-	2	-	-	2
Intoxikation	4	-	1	-	5
Konz.- und Merkfähigkeitsstörungen	4	3	1	-	8
Ataxie	3	2	1	-	6
Verlangsamung	3	2	-	-	5
Vit. D erniedrigt	2	4	1	-	7
Kopfschmerzen	1	-	-	1	2
Gastrointestinale Beschwerden	1	-	-	1	2
Heißhunger	1	-	-	-	1
Schlafstörungen	1	1	-	-	2
Leukopenie	1	2	-	-	3
Transaminasen erhöht	1	1	-	-	2
Depression	1	2	-	-	3
Allergie	1	-	1	-	2
Zittern	1	-	-	-	1
Appetitlosigkeit	-	2	1	-	3
Angst	-	1	-	-	1
Tonuserniedrigung	-	1	-	-	1
Haarausfall	-	-	1	-	1
Summe	42	31	16	4	93
NW/Zahl d. Verord.	64%	62%	73%	80%	65%

Tab. 17 NW von DPH

Tab. 17 zeigt die bei DPH auftretenden Nebenwirkungen. Die am häufigsten genannte Nebenwirkung war Müdigkeit. Insgesamt am zweithäufigsten wurden Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen genannt, bei Monotherapie Gingivahypertrophie, die in Kombinationstherapie nur einmal genannt wurde. Auch Schwindel, Ataxie und Verlangsamung wurden häufig angeführt. Der prozentuale Anteil der Nebenwirkungen nahm bei 3er- und 4er-Therapie zu.

4.5.2. CBZ

CBZ wies die in Tab. 18 aufgelisteten Nebenwirkungen auf.

NW	MT	KT2	KT3	KT4	Summe
Müdigkeit	3	9	9	3	24
Konz.- und Merkfähigkeitsstörungen	1	2	1	-	4
Doppelbilder	1	1	-	-	2
Ataxie	1	1	-	-	2
Kopfdruck	1	-	-	-	1
Hautreaktion	1	-	1	-	2
Leukopenie	1	-	-	-	1
Gastrointestinale Beschwerden	-	3	-	-	3
Schlafstörungen	-	2	-	-	2
Appetitlosigkeit	-	1	1	-	2
Kopfschmerzen	-	1	-	-	1
Zittern	-	1	-	-	1
Blutdruckabfall	-	1	-	-	1
Schwindel	-	1	1	-	2
Haarausfall	-	1	1	1	3
Vit. D erniedrigt	-	1	1	-	2
Benommenheit	-	1	-	-	1
Wesensveränderung	-	-	1	-	1
Sprachstörungen	-	1	-	-	1
Summe	9	27	16	4	56
NW/Zahl d. Verord.	36%	63%	84%	67%	60%

Tab. 18 NW von CBZ

Auch hier war Müdigkeit die häufigste Nebenwirkung, sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie. Andere Störungen traten vereinzelt auf, wobei noch am häufigsten über Störungen der Konzentrations- und Merkfähigkeit, gastrointestinale Beschwerden

sowie über Haarausfall geklagt wurde. Bei den Patienten, die über Haarausfall klagten, wurde aber jeweils eine Kombinationstherapie mit VPA durchgeführt. Haarausfall ist eine bekannte Nebenwirkung von VPA (54, 107). In zwei Fällen war eine Ataxie festzustellen. Bei Kombinationstherapie nahmen die Nebenwirkungen deutlich zu.

4.5.3. PRI

Tab. 19 zeigt die Häufigkeit der Nebenwirkungen für das Medikament Primidon.

Nebenwirkungen	MT	KT2	KT3	KT4	Summe
Müdigkeit	4	6	5	3	18
Konz.- und Merkfähigkeitsstörung	2	1	1	-	4
Verlangsamung	1	1	-	-	2
Sprachstörungen	1	-	-	-	1
Schlafstörungen	1	-	-	-	1
Angstzustände	1	-	-	-	1
Vit. D erniedrigt	-	1	-	-	1
Schwindel	-	1	1	-	2
Haarausfall	-	-	1	1	2
Lustlosigkeit	-	-	1	-	-
Summe	10	10	9	4	33
NW/Zahl d. Verord.	46%	35%	64%	80%	47%

Tab. 19 NW von Primidon

Wiederum war Müdigkeit die häufigste beobachtete Nebenwirkung. Auch eine Abnahme der Konzentrations- und Merkfähigkeit war vereinzelt häufig aufgetreten. Während bei 2er-Therapie der Anteil der Nebenwirkungen am niedrigsten war, stieg er bei 3er- und 4er Therapie deutlich an. Dennoch war bei PRI die Nebenwirkungsrate bei Kombinationstherapie nur geringfügig im Vergleich zu Monotherapie erhöht. Die Nebenwirkungsrate war bei PRI sowohl für alle Kombinationstherapien als auch für Mono- und Kombinationstherapie zusammen im Vergleich zu den anderen Medikamenten deutlich niedriger (s. Tab. 20).

NW-Rate Verordnungen MT/KT	DPH	CBZ	PRI	PB	VPA	ESU
	66/77	25/68	22/48	10/41	19/48	1/12
MT	64%	36%	46%	33%	37%	0% (n=1)
KT	66%	69%	48%	56%	77%	67%
MT + KT	65%	60%	47%	51%	66%	62%

Tab. 20 NW-Raten der verschiedenen Antiepileptika

4.5.4. PB (als Einzelsubstanz)

PB selbst führte ebenfalls am häufigsten zu Müdigkeit. Weiter wurde häufig Appetitlosigkeit und eine Abnahme des Vit. D - Spiegels festgestellt (s. Tab.21).

Nebenwirkungen	MT	KT2	KT3	Summe
Müdigkeit	1	3	4	8
Appetitlosigkeit	1	3	-	4
Hauterscheinungen	1	-	-	1
Konz.- und Merkfähig- keitsstörungen	-	1	1	2
Verlangsamung	-	1	-	1
Benommenheit	-	1	-	1
Sehstörungen	-	1	-	1
Schlafstörungen	-	1	-	1
Angst	-	1	-	1
Vit. D erniedrigt	-	2	1	3
Leukopenie	-	1	-	1
Gingivahyperplasie	-	-	1	1
Summe	3	15	8	26
NW/Zahl d. Verord.	33%	58%	62%	51%

Tab. 21 NW von PB (als Einzelsubstanz)

In Monotherapie wurde bei insgesamt 10 Verordnungen allerdings nur je einmal Müdigkeit oder Appetitlosigkeit festgestellt, die Vit. D - Erniedrigung trat jeweils bei Kombinationstherapie mit DPH auf. In Monotherapie hatte PB die niedrigste Nebenwirkungsrate aller Antiepileptika (s. Tab. 20). Die Nebenwirkungen nahmen bei Kombinationstherapie zu, bei 4er- Therapie waren bei allerdings

nur zwei Verordnungen keine Nebenwirkungen berichtet worden.

4.5.5. VPA

VPA schließlich wies die aus Tab. 22 erkennbare Verteilung der Nebenwirkungen auf.

Nebenwirkungen	MT	KT2	KT3	KT4	Summe
Müdigkeit	4	7	5	2	18
Konz.- und Merkfähig- keitsstörungen	1	1	-	-	2
Haarausfall	1	1	1	1	4
Transaminasen erhöht	1	1	-	-	2
Depressionen	-	1	-	-	1
Gastrointestinale Be- schwerden	-	3	-	-	3
Appetitlosigkeit	-	2	1	-	3
Sehstörungen	-	3	-	-	3
Sprachstörungen	-	1	-	-	1
Kopfschmerzen	-	1	-	-	1
Zittern	-	1	-	-	1
Blutdruckabfall	-	1	-	-	1
Schlafstörungen	-	1	-	-	1
Schwindel	-	1	-	-	1
Lustlosigkeit	-	-	1	-	1
Gingivahypertrophie	-	-	1	-	1
Summe	7	25	9	3	44
NW/Zahl d. Verord.	37%	83%	60%	100%	66%

Tab. 22 NW von VPA

Auch hier stand Müdigkeit an der Spitze. Vermehrt traten auch Haarausfall, gastrointestinale Beschwerden, Appetitlosigkeit sowie Sehstörungen auf. Der Anteil der Nebenwirkungen nahm bei Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapie deutlich zu.

4.5.6. ESU

Bei ESU traten bei einer Verordnung in Monotherapie keine Nebenwirkungen auf. Bei insgesamt 12 Verordnungen in 2er- oder 3er-Therapie fanden sich dreimal Müdigkeit und Verschlechterung der Konzentrations- und Merkfähigkeit sowie zweimal allgemeine Verringerung als häufige Nebenwirkungen.

4.5.7. Nebenwirkungen (Zusammenfassung)

Insgesamt erwiesen sich Müdigkeit als die häufigste und eine Herabsetzung der Konzentrations- und Merkfähigkeit als die zweithäufigste Nebenwirkung, über die berichtet wurde. PB, CBZ und VPA wiesen in Monotherapie die niedrigsten Nebenwirkungsraten auf (s. Tab. 20). Bei Kombinationstherapie und auch bei der Summe von Kombinations- und Monotherapie waren die Nebenwirkungsraten von PRI bzw. PB am niedrigsten. Allgemein nahm die Rate der Nebenwirkungen bei Kombinationstherapie gegenüber der Nebenwirkungsrate bei Monotherapie zu. Die höchste Nebenwirkungsrate in Monotherapie hatte DPH, die fast der von DPH bei Kombinationstherapie entsprach. Bei Kombinationstherapie hatte VPA die höchste Nebenwirkungsrate, gefolgt von CBZ. Faßt man Kombinations- und Monotherapie zusammen, so hat wiederum VPA die höchste Nebenwirkungsrate. Hier ist allerdings die Nebenwirkungsrate von DPH nur um 1% niedriger.

4.6. Anfallshäufigkeit und Serumkonzentration

Es sollte weiter festgestellt werden, wie sich die Serumkonzentrationen und Anfallskontrolle verhielten. Dabei wurden die Patienten eingeteilt in solche mit primär generalisierten, solche mit partiellen und solche mit unklassifizierten Epilepsien (GE, PE und UE). Die Patienten wurden dann noch den Gruppen mit guter (0 - 3 Anfälle/Jahr), mäßiger (4 -11 Anfälle/Jahr) sowie schlechter (> 12 Anfälle/Jahr) Anfallskontrolle zugeteilt (Tab. 23).

Anfälle/Jahr

Gruppe I	0 - 3
Gruppe II	4 - 11
Gruppe III	> 11

Tab. 23

Dabei sollte insbesondere festgestellt werden, ob und wie sich die Mittelwerte der Serumkonzentrationen in den einzelnen Gruppen unterschieden. Auch sollte geprüft werden, ob in den verschiedenen Gruppen unterschiedlich viele Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich (TB) sind. Darüber hinaus sollte angegeben werden, wieviele Serumkonzentrationen in den einzelnen Gruppen oberhalb des therapeutischen Bereichs (OTB) sind, um untersuchen zu können, ob sich in den Gruppen mit guter Anfallskontrolle mehr Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder im Bereich darüber befinden, also in Bereichen, die mit einer guten Anfallskontrolle korrelieren sollten.

Auch sollte die prozentuale Verteilung der drei Gruppen dargestellt werden.

4.6.1. DPH

Generalisierte Epilepsien (GE)

Bei DPH waren in den einzelnen Therapieformen (Mono- oder Kombinationstherapie) die Mittelwerte der Serumkonzentrationen bei schlechter Anfallskontrolle höher als bei guter (s. Tab. 24 und Abb. 13.1). Bei Monotherapie sank die Serumkonzentration in Gruppe III im Vergleich zu Gruppe II zwar ab, war aber immer noch höher als bei guter Anfallskontrolle (Gruppe I). Bei guter Anfallskontrolle sank die Serumkonzentration mit der Anzahl der verordneten Antiepileptika im Vergleich zu Monotherapie. Bei 3er-Therapie waren deutlich weniger Serumkonzentrationen im optimalen Bereich als

DPH	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
MT						
Gr. I	25	10.1	8.9	3.8-35.5	68.0	8.0
Gr. II	9	16.7	10.3	2.9-57.9	66.6	22.2
Gr. III	11	11.3	10.4	1.3-24.3	72.7	9.1
KT2						
Gr. I	11	7.4	6.8	2.3-22.5	54.5	9.1
Gr. II	8	10.2	8.2	4.3-19.3	87.5	0.0
Gr. III	21	12.9	13.5	3.6-27.5	76.2	14.3
KT3						
Gr. I	7	5.1	3.5	0.5-18.1	28.6	0.0
Gr. II	3	11.0	5.3	1.9-25.7	33.3	33.3
Gr. III	15	12.5	9.9	1.3-44.0	80.0	13.3
KT4 Gr. III n=1 SK 1.2						
KT5 Gr. III n=1 SK 3.2						
PE						
MT						
Gr. I	1	SK 29.0	-	-	-	-
Gr. II	5	15.8	11.9	1.3-41.8	60.0	20.0
Gr. III	14	22.1	13.4	6.0-56.5	71.4	28.6
KT2						
Gr. I	2	7.1	7.1	4.1-10.0	50.0	0.0
Gr. II	2	16.3	16.3	15.4-17.2	100.0	0.0
Gr. III	22	11.8	11.2	1.3-27.5	68.2	13.6
KT3 Gr. I n=1 SK 5.8 Gr. II n=1 SK 1.4 Gr. III SK 13.3						
KT4						
Gr. III	5	6.6	6.3	5.9- 8.0	100.0	100.0
UE						
MT						
Gr. I	4	3.9	4.0	1.3- 6.3	50.0	0.0
Gr. II	2	2.1	2.1	1.3- 3.0	0.0	0.0
KT2						
Gr. II	4	8.8	8.9	5.3-12.1	100.0	0.0
KT3 Gr. II n=1 SK 14.1						

Tab. 24 SK und Anfallshäufigkeit bei DPH

bei Mono- und Zer-Therapie (s. Abb.13.2).

Allerdings waren bei Patienten mit schlechter Anfallskontrolle dennoch 80% der Werte im therapeutischen Bereich und 13.3% sogar darüber. Bis auf Monotherapie waren bei schlechter Anfallskontrolle in den einzelnen Therapieformen mindestens gleich viele Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber wie bei guter Anfallskontrolle (mindestens aber 81.8% in allen Therapieformen). Insgesamt konnten bei Monotherapie mehr Serumkonzentrationen der Gruppe mit guter Anfallskontrolle zugeordnet werden als bei Kombinationstherapie, wo sich das Verhältnis gute zu schlechte Anfallskontrolle in etwa umkehrte (s. Abb. 13.3).

Partielle Epilepsien (PE)

Hier war der Verlauf der Mittelwerte in den Gruppen uneinheitlich, bei Monotherapien waren die Serumkonzentrationen im allgemeinen höher als bei Kombinationstherapie (s. Tab. 24 und Abb. 13.4).

Bei Monotherapie gab es nur einen Patienten mit guter Anfallskontrolle, der aber mit seiner Serumkonzentration im toxischen Bereich lag. Bei den Patienten mit schlechter Anfallskontrolle, wo eine höhere Anzahl von Serumkonzentrationen vorliegt, waren bei Mono- und Kombinationstherapie jeweils rund 70% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich, bei Hinzunahme des Bereichs oberhalb des therapeutischen Bereichs waren sogar 100% bzw. 81.8% der Werte in einem Bereich, in dem mit einer antiepileptischen Wirkung gerechnet werden kann (s. Abb. 13.2).

Die Mehrzahl der mit DPH behandelten Patienten mit partieller Epilepsie wies unabhängig von Mono- oder Kombinationstherapie eine schlechte Anfallskontrolle auf (s. Abb. 13.3).

Unklassifizierte Epilepsien (UE)

Diese Patientengruppe wies bei in der Mehrzahl subtherapeutischen Serumkonzentrationen eine gute bis mäßige Anfallskontrolle in

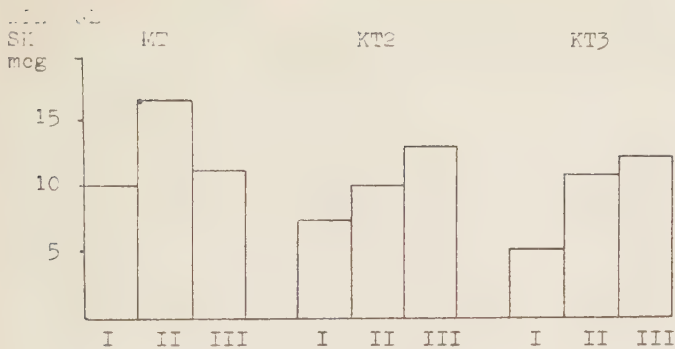


Abb. 13.1 Mw der Serumkonzentration und Anfallskontrolle

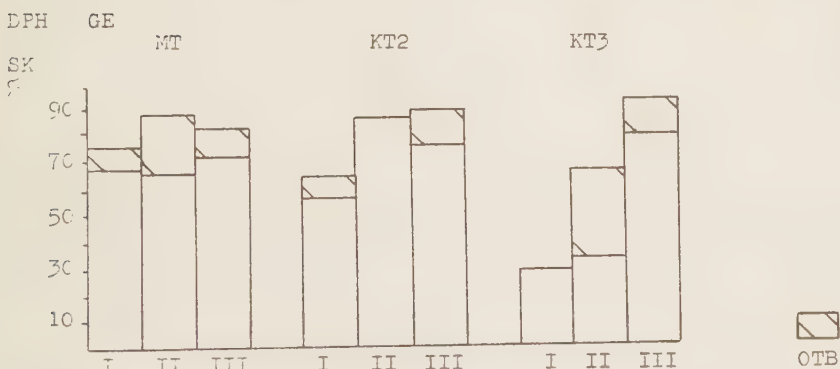


Abb. 13.2 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

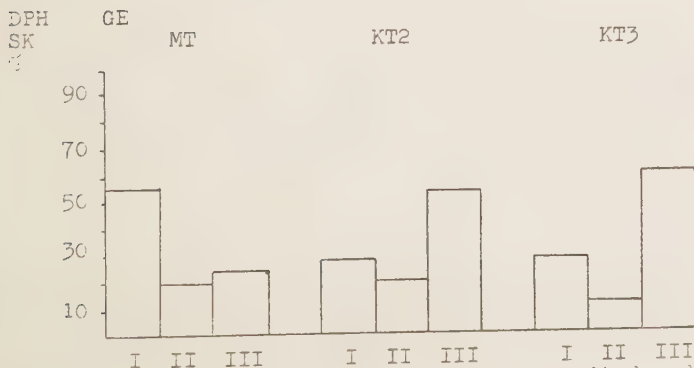


Abb. 13.3 Anfallskontrolle: Häufigkeit der drei Gruppen

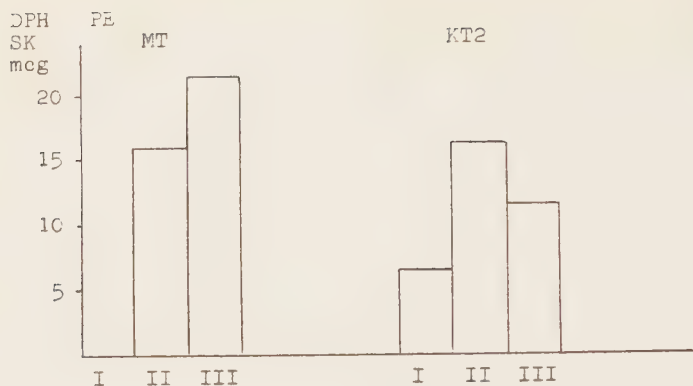


Abb. 13.4 Mw der Serumkonzentration und Anfallskontrolle



Abb. 13.5 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

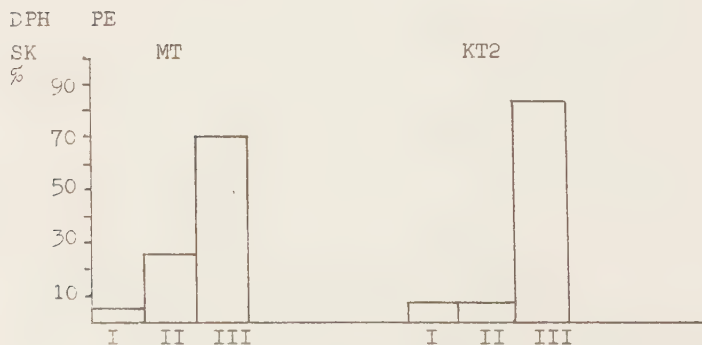


Abb. 13.6 Anfallskontrolle: Häufigkeit der drei Gruppen

Monotherapie auf (s. Tab. 24). Dies könnte ein Hinweis auf die Eigendynamik der jeweiligen, den verschiedenen Epilepsieformen nicht sicher zuordenbaren Erkrankung sein, so daß die relativ niedrige Anfallsfrequenz darauf zurückgeführt werden könnte. Außerdem hatten viele der Patienten mit unklassifizierbaren Anfällen erst seit kurzem Anfälle, bei denen es sich möglicherweise um Gelegenheitsanfälle gehandelt haben könnte, so daß hier zum einen die Diagnose Epilepsie überhaupt fraglich ist und zum anderen wegen des kurzen Krankheitsverlaufs eine falsch niedrige Anfallsfrequenz vorgetäuscht werden könnte. Für die Kombinationstherapie fanden sich in den Krankenakten fünf Wertepaare Serumkonzentration/Anfallsfrequenz (s. Tab. 24).

4.6.2. CBZ

Generalisierte Epilepsien

Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen verhielten sich bei Mono- und Kombinationstherapie uneinheitlich, waren aber bei den Kombinationstherapien im Unterschied zur Monotherapie in den Gruppen II und III niedriger als in der Gruppe I (s. Tab. 25 und Abb. 14.1). Die Serumkonzentrationen waren bei Monotherapie für alle Gruppen im therapeutischen Bereich, lediglich in der Gruppe II bei 2er-Therapie und in der Gruppe III bei 3er-Therapie waren nicht alle Serumkonzentrationen im optimalen Bereich (s. Abb. 14.2). Bei Monotherapie wurde in einem deutlich höheren Prozentsatz eine gute Anfallskontrolle erreicht als bei Kombinationstherapie, wo bei 3er-Therapie 76,5% der Serumkonzentrationen mit einer schlechten Anfallskontrolle verknüpft waren (s. Abb. 14.3).

Partielle Epilepsien

Aus dem Verlauf der Mittelwerte der Serumkonzentrationen läßt sich keine Regelmäßigkeit ableiten (s. Tab. 25 und Abb. 14.4). Auch

CBZ	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
MT						
Gr. I	11	7.2	7.3	5.4-10.2	100.0	0.0
Gr. II	5	10.2	9.0	6.8-13.8	100.0	0.0
Gr. III	4	9.8	8.1	6.5-16.4	100.0	0.0
KT2						
Gr. I	1	SK8.2	-	-	-	-
Gr. II	7	4.9	4.8	1.0- 9.2	71.4	0.0
Gr. III	13	6.8	6.0	4.4-11.8	100.0	0.0
KT3						
Gr. I	1	SK7.2	-	-	-	-
Gr. II	3	5.6	5.4	5.2- 6.1	100.0	0.0
Gr. III	13	5.4	5.4	2.4- 7.9	76.9	0.0
KT4 Gr. III n=2 SK 4.0; 2.9						
PE						
MT Gr. I n=1 SK 7.1			Gr. II n=1 SK 9.8		Gr. III n=1 SK 12.0	
KT2						
Gr. I	4	8.7	6.9	4.0- 9.6	100.0	0.0
Gr. II	2	4.4	4.4	3.6- 5.2	50.0	0.0
Gr. III	22	8.5	7.4	1.0-26.4	90.9	4.5
KT3						
Gr. I	0	-	-	-	-	-
Gr. II	1	SK4.1	-	-	-	-
Gr. III	7	4.7	4.8	1.5- 9.2	57.1	0.0
KT4						
Gr. III	6	5.2	5.2	2.8- 7.5	83.3	0.0
UE						
MT	4	7.3	7.4	6.3- 8.2	100.0	0.0
KT2 Gr. II n=1 SK 5.8						

Tab. 25 SK und Anfallshäufigkeit bei CBZ

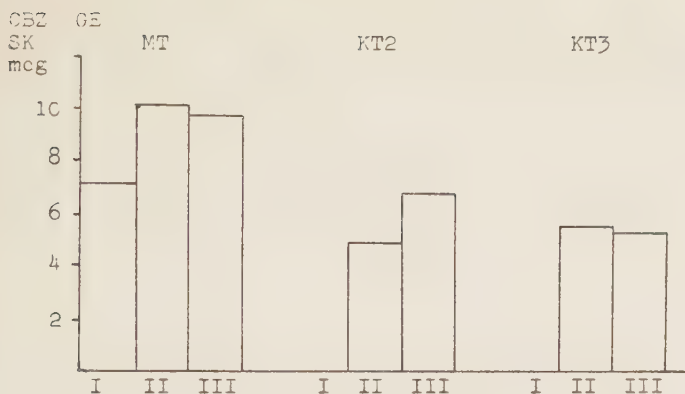


Abb. 14.1 Mw der Serumkonzentration und Anfalls-kontrolle

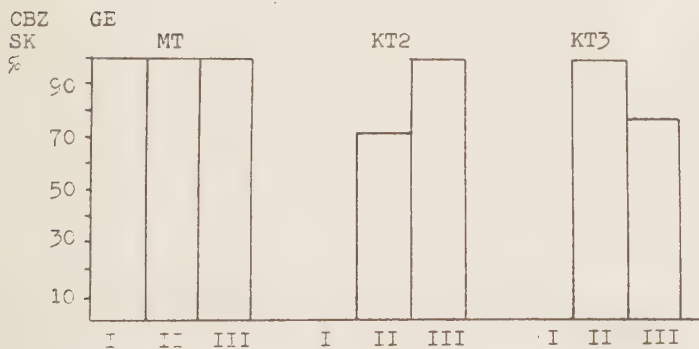


Abb. 14.2 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

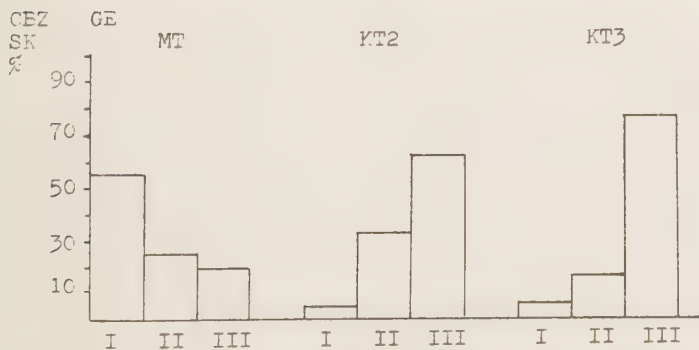


Abb. 14.3 Anfallskontrolle: Häufigkeit der drei Gruppen

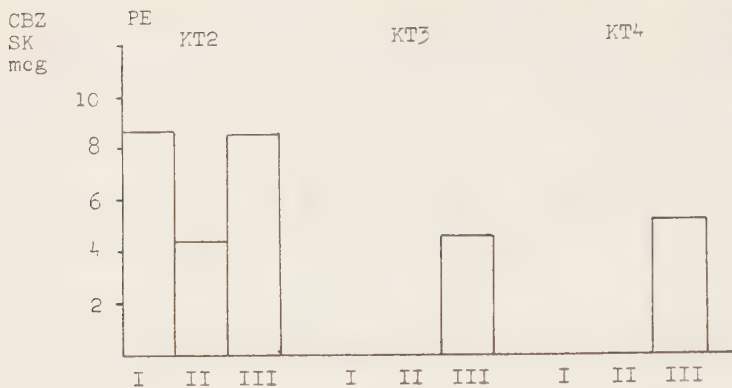


Abb. 14.4 Mw der Serumkonzentration und Anfallskontrolle

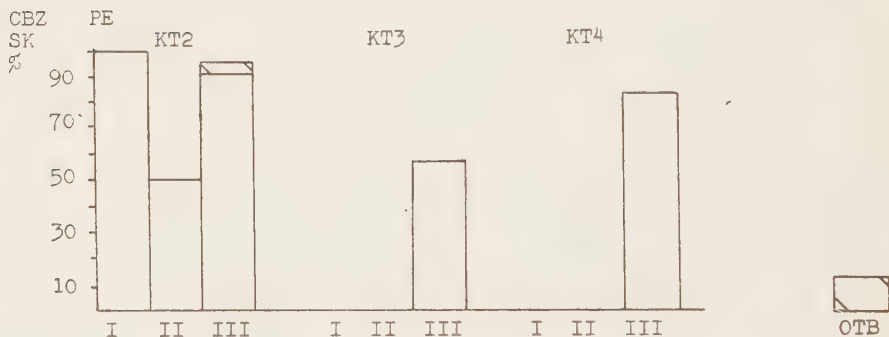


Abb. 14.5 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

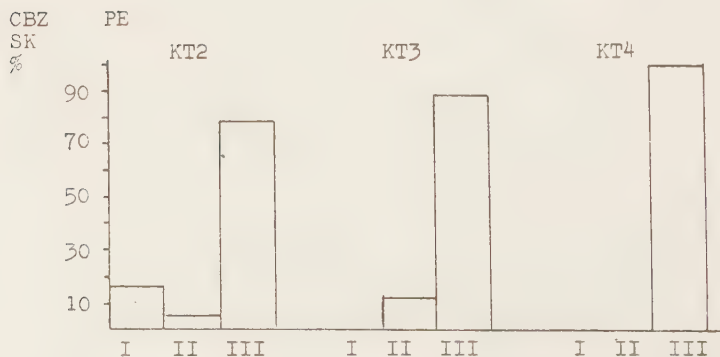


Abb. 14.6 Anfallskontrolle: Häufigkeit der drei Gruppen

bei den Patienten mit schlechter Anfallskontrolle waren bei 2er-Therapie 95.5% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich bzw. darüber, während es bei 3er-Therapie nur noch 57.1% waren (Abb. 14.5). Insgesamt war die Anfallskontrolle unter Berücksichtigung der Indikation von CBZ gerade bei partiellen Epilepsien (54, 70, 81, 86, 107) schlecht (s. Abb. 14.6).

Unklassifizierte Epilepsien

Unklassifizierte Epilepsien wurden in Monotherapie bei therapeutischen Serumkonzentrationen mit gutem Erfolg behandelt (Tab. 25).

4.4.3. Primidon (SK von PRI und seinem Metaboliten PB)

Generalisierte Epilepsien

Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen von PRI ließen keine Tendenz erkennen, während bei PB die Mittelwerte bei schlechter Anfallskontrolle höher waren (s.Tab. 26,27 u. Abb. 15.1). Die Serumkonzentrationen von PRI lagen für die verschiedenen Therapieformen mit wechselnden Häufigkeiten im therapeutischen Bereich, eine Abhängigkeit von der Qualität der Anfallskontrolle war nicht zu erkennen (s. Abb. 15.2). Allerdings ist bemerkenswert, daß die Serumkonzentration von PRI relativ häufig im therapeutischen Bereich oder darüber liegt, und bei schlechter Anfallskontrolle 100% der Serumkonzentrationen bei Mono- und 2er-Therapie und 62.5% bei 3er-Therapie in diesen Bereichen sind. Hier ist gerade auch bei Monotherapie und 3er-Therapie ein hoher Anteil oberhalb des therapeutischen Bereichs. Dies könnte für die Einnahme einer höheren Primidon-Dosis in einem kurzen Zeitraum vor der Bestimmung der Serumkonzentration sprechen, da bei Einnahme von Primidon zuerst die Serumkonzentration von PRI ansteigt und erst später die von PB (s.o.). Hohe PRI-Serumkonzentrationen können häufig bei Patienten, die ihre Medikamente unregelmäßig einnehmen und ver-

PRI	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
MT						
Gr. I	11	10.0	10.0	4.5-17.7	63.6	27.3
Gr. II	2	9.7	9.7	9.1-10.3	100.0	0.0
Gr. III	4	22.8	23.3	16.0-28.4	0.0	100.0
KT2						
Gr. I	7	7.5	6.0	1.3-16.2	28.6	28.6
Gr. II	5	5.5	5.1	1.3- 9.5	60.0	0.0
Gr. III	14	9.7	9.2	5.8-14.8	85.7	14.3
KT3						
Gr. I	1	SK18.4	-	-	-	-
Gr. II	2	15.3	15.3	11.6-19.0	50.0	50.0
Gr. III	8	10.0	11.6	2.8-20.6	25.0	37.5
KT4						
Gr. III	3	3.5	1.3	1.0-8.2	33.3	0.0
PE						
MT						
Gr. I	2	10.5	10.5	9.6-11.4	100.0	0.0
Gr. II	0	-	-	-	-	-
Gr. III	6	13.8	14.6	8.1-17.6	33.3	66.7
KT2						
Gr. I	1	SK9.5	-	-	-	-
Gr. II	1	SK16.1	-	-	-	-
Gr. III	11	8.0	7.4	4.1-15.8	54.5	18.2
KT3 Gr. II n=1 SK 5.9 Gr. III n=2 SK 7.0; 8.1						
KT4						
Gr. III	6	14.6	19.3	1.3-21.8	16.7	66.7
UE						
KT2 Gr. II n=1 SK 5.7						

Tab. 26 SK von PRI und Anfallshäufigkeit

PB	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
MT						
Gr. I	11	10.5	12.0	1.9-25.3	54.5	0.0
Gr. II	2	11.9	11.9	11.5-12.3	100.0	0.0
Gr. III	4	23.4	20.8	15.7-36.0	100.0	0.0
KT2						
Gr. I	7	15.3	11.9	4.9-31.9	57.1	0.0
Gr. II	5	14.3	17.5	2.5-23.5	60.0	0.0
Gr. III	14	42.8	34.9	15.9-75.3	57.1	42.9
KT3						
Gr. I	1	SK15.8	-	-	-	-
Gr. II	2	29.8	29.8	26.2-33.3	100.0	0.0
Gr. III	8	31.5	38.2	11.2-47.5	62.5	37.5
KT4						
Gr. III	3	20.7	17.8	11.3-33.1	100.0	0.0
PE						
MT						
Gr. I	2	17.5	17.5	17.2-17.7	100.0	0.0
Gr. II	0	-	-	-	-	-
Gr. III	6	27.6	31.4	5.0-37.6	83.3	0.0
KT2						
Gr. I	1	SK17.2	-	-	-	-
Gr. II	1	SK17.5	-	-	-	-
Gr. III	11	15.8	14.1	7.2-26.8	72.7	0.0
KT3	Gr. II n=1	SK 21.2	Gr. III n=2	SK 36.0; 17.4		
KT4						
Gr. III	6	32.4	37.2	15.4-43.7	66.7	33.3
UE						
KT2	Gr. II n=1	SK 16.0				

Tab. 27 SK von PB (als Metabolit von PRI) und Anfallshäufigkeit

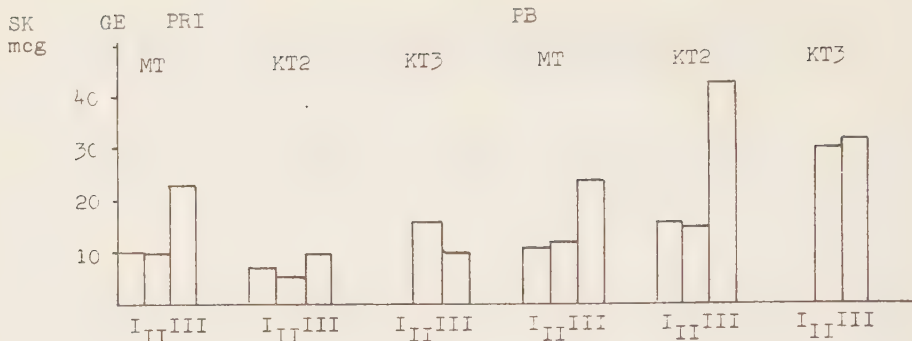


Abb. 15.1 Mw der Serumkonzentrationen und Anfallskontrolle bei Primidontherapie

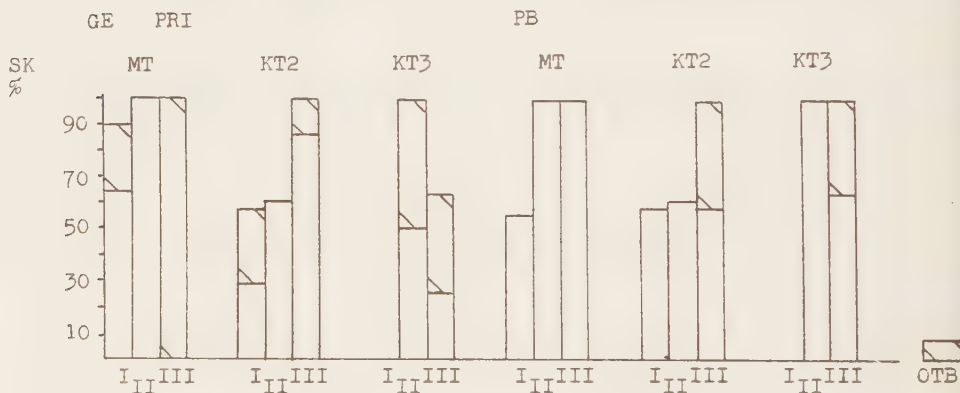


Abb. 15.2 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei Primidontherapie bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit



Abb. 15.3 Anfallskontrolle bei Primidontherapie: Häufigkeit der drei Gruppen

suchen, durch Medikamenteneinnahme vor der erwarteten Serumkonzentrationsbestimmung den Anschein von Compliance zu erwecken, gesehen werden. Da die Berechnung der Anfallsfrequenz einen längeren Zeitraum vor dem Besuch in der Anfallsambulanz umfaßt, in dem möglicherweise nur eine subtherapeutische Serumkonzentration besteht, könnte die schlechte Anfallskontrolle trotz der zum Zeitpunkt der Bestimmung akzeptablen Serumkonzentrationen durch Non-Compliance bewirkt sein.

Bei PB lagen bei schlechter und mäßiger Anfallskontrolle eher mehr Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich als bei guter (Abb. 15.2). Auffällig war, daß bei schlechter Anfallskontrolle sowohl bei Mono- als auch bei 2er- und 3er-Kombinationstherapie 100% der Werte im therapeutischen Bereich oder darüber lagen. Bei Monotherapie ließ sich bei Gabe von Primidon eine bessere Anfallskontrolle erreichen als bei Kombinationstherapie, wobei die Anfallskontrolle bei 3er-Kombinationstherapie schlechter war als bei Kombinationstherapie mit nur zwei Medikamenten (s. Abb. 15.3).

Partielle Epilepsien

Der Mittelwert der Serumkonzentration von PRI lag zwischen 8.0 und 14.6 mcg/ml und zeigte keine Korrelation mit der Anfallskontrolle (Tab. 26, Abb. 15.4). Für PB war der Mittelwert bei schlechter Anfallskontrolle in Monotherapie höher als bei guter Anfallskontrolle, war aber bei 2er-Therapie bei schlechter Anfallskontrolle niedriger als diese beiden Mittelwerte. In 4er-Therapie war der Mittelwert der Serumkonzentration von PB bei schlechter Anfallskontrolle am höchsten (s. Tab. 27, Abb. 15.4).

Bei Monotherapie waren zwei Serumkonzentrationen von PRI mit guter Anfallskontrolle verknüpft. Beide lagen im therapeutischen Bereich. Bei schlechter Anfallskontrolle lagen zwar nur 33,3% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich, allerdings lagen

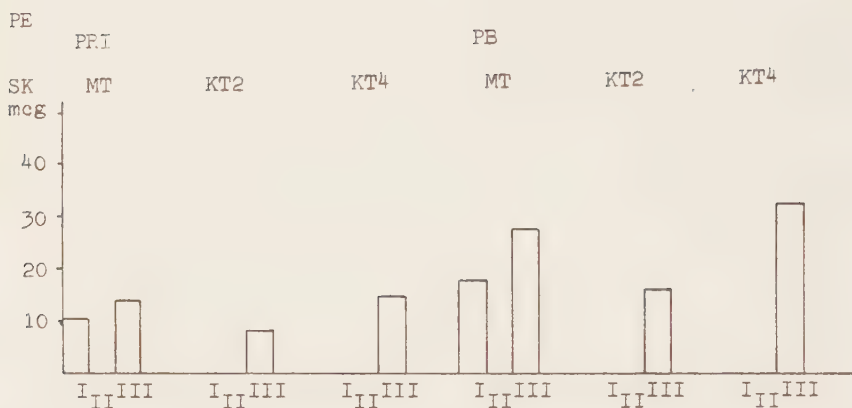


Abb. 15.4 Mw der Serumkonzentrationen und Anfallskontrolle bei Primidontherapie

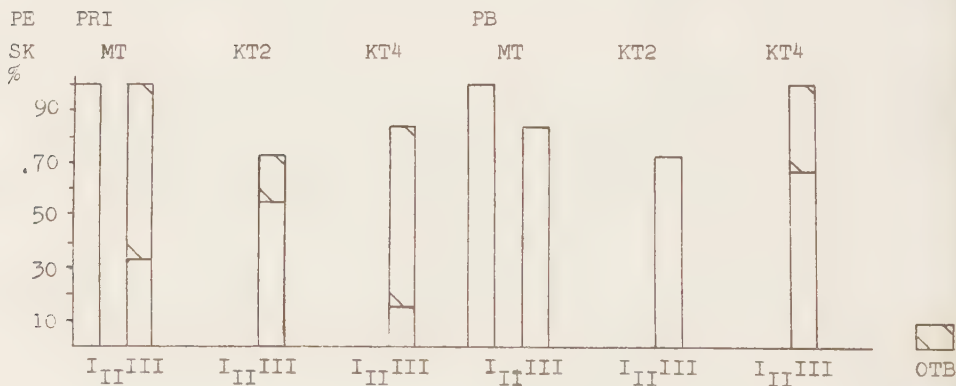


Abb. 15.5 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei Primidontherapie bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

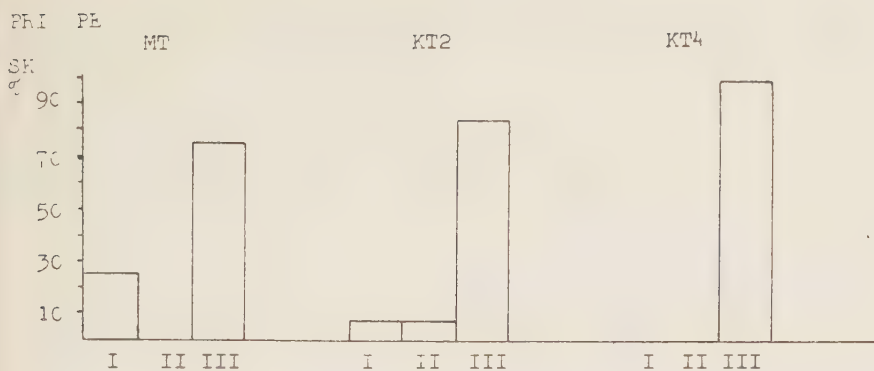


Abb. 15.6 Anfallskontrolle bei Primidontherapie:
Häufigkeit der drei Gruppen

66.7% oberhalb dieses Bereichs. In der Gruppe mit schlechter Anfallskontrolle lagen bei Kombinationstherapie weniger Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber als bei Monotherapie (Abb. 15.5). Bei PB fiel bei schlechter Anfallskontrolle (bei insgesamt nur drei Werten mit guter Anfallskontrolle) der Anteil von Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich bei Kombinationstherapie zwar ab, war aber dabei noch immer relativ hoch (Abb. 15.5). Außer bei 4er-Kombinationstherapie waren hier auch keine Serumkonzentrationen von PB oberhalb des therapeutischen Bereichs. Damit waren bei 4er-Therapie aber 100% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber.

Eine gute Anfallskontrolle war bei Primidontherapie in Monotherapie nur mit 25% der Fälle verbunden. Bei 2er-Therapie fiel der Anteil unter 10% und bei 4er-Therapie war bei insgesamt sechs Werten kein einziges Mal eine befriedigende Anfallskontrolle erreicht worden (Abb. 15.6).

Unklassifizierte Epilepsien

Für unklassifizierte Epilepsien lag nur ein Wert vor (Tab. 26,27).

4.4.4. PB (als Einzelsubstanz)

Generalisierte Epilepsien

Bei der Verordnung von PB als Einzelsubstanz waren in Monotherapie die Mittelwerte der Serumkonzentration bei guter und schlechter Anfallskontrolle annähernd gleich, Patienten mit mäßiger Anfallskontrolle gab es nicht. Bei 2er- und 3er-Kombinationstherapie stiegen die Mittelwerte der Serumkonzentration mit dem Schlechterwerden der Anfallskontrolle regelmäßig an (Tab. 28, Abb. 16.1). Bei Monotherapie und bei 3er-Kombinationstherapie waren auch bei schlechter Anfallskontrolle 100% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich. Nur bei 2er-Kombinationstherapie lagen

PB	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
MT						
Gr. I	5	23.1	20.7	17.0-31.0	100.0	0.0
Gr. II	0	-	-	-	-	-
Gr. III	4	21.3	22.4	16.8-23.7	100.0	0.0
KT2						
Gr. I	6	17.6	19.2	7.3-24.9	83.3	0.0
Gr. II	7	28.6	33.9	7.5-51.7	42.9	28.6
Gr. III	12	34.5	29.0	7.9-58.3	58.3	33.3
KT3						
Gr. I	5	16.5	12.4	6.8-29.2	80.0	0.0
Gr. II	3	28.9	31.9	16.9-37.8	100.0	0.0
Gr. III	3	31.7	32.0	26.8-36.4	100.0	0.0
PE						
KT2 Gr. III n=1 SK 15.5						
KT3 Gr. I n=1 SK 27.7 Gr. III n=2 SK 26.9; 31.0						
UE						
MT Gr. I n=1 SK 33.1						
Tab. 28 SK von PB (als Einzelsubstanz) und Anfallshäufigkeit						

bei schlechter und bei mäßiger Anfallskontrolle nur 58.3% bzw. 42.9% der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich, aber 33,3% bzw. 28.6% zusätzlich oberhalb des therapeutischen Bereichs (Abb. 16.2). Bei Monotherapie lagen alle Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich.

Bezüglich der Anfallskontrolle lieferte die 2er-Therapie das schlechteste Ergebnis mit nur 24% guter Anfallskontrolle. Bei Monotherapie bzw. 3er-Therapie waren 55.5% bzw. 45.5% der Serumkonzentrationen mit guter Anfallskontrolle verbunden (Abb. 16.3).

Partielle Epilepsien

Bei partiellen Epilepsien wurden nur vier Serumkonzentrationen von

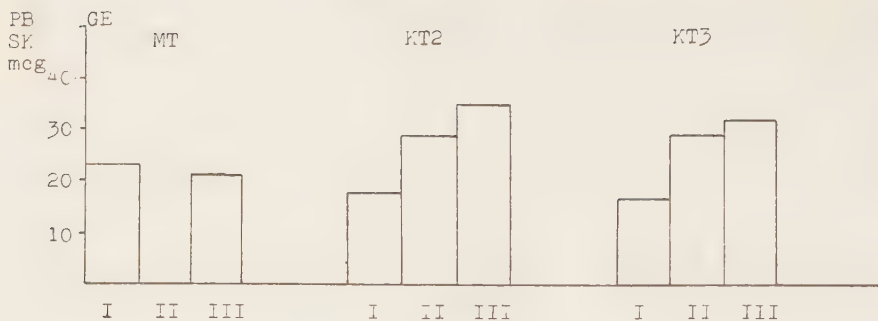


Abb. 16.1 Mw der Serumkonzentration und Anfallskontrolle bei Therapie mit PB (als Einzelsubstanz)

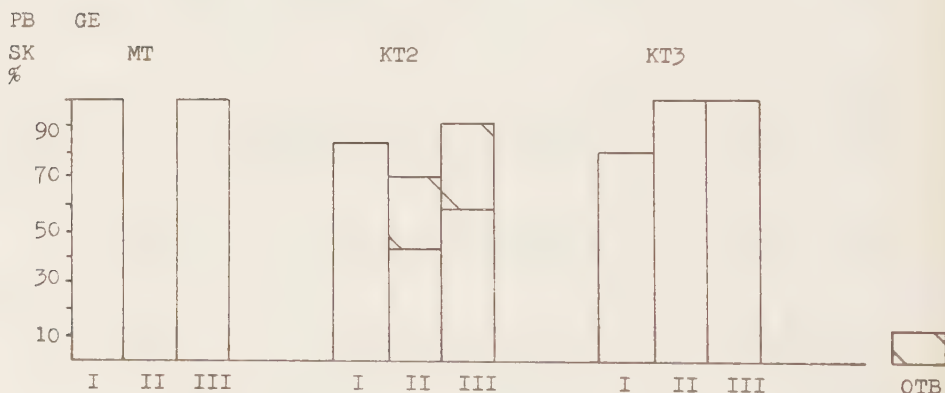


Abb. 16.2 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei PB-Therapie (als Einzelsubstanz) bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

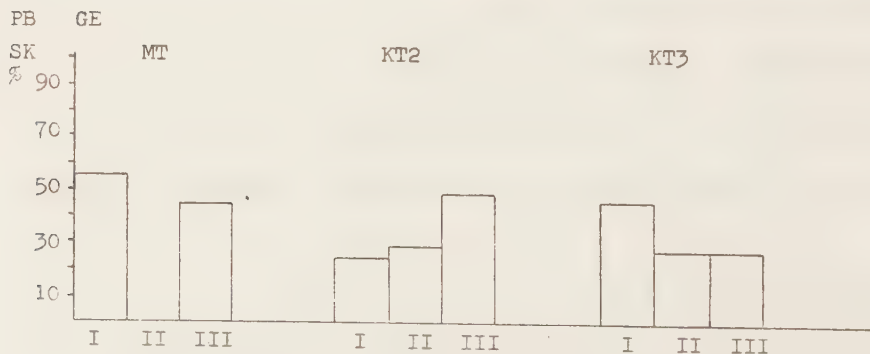


Abb. 16.3 Anfallskontrolle mit PB als Einzelsubstanz: Häufigkeit der drei Gruppen

PB bestimmt. Es handelte sich jeweils um Kombinationstherapien, und die Serumkonzentrationen lagen immer im therapeutischen Bereich (Tab. 28).

Unklassifizierte Epilepsien

Hier war in einem Fall bei Monotherapie eine therapeutische Serumkonzentration mit guter Anfallskontrolle verknüpft (Tab. 28).

4.6.5. VPA

Generalisierte Epilepsien

Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen erschienen in allen Therapieformen relativ unabhängig von der Qualität der Anfallskontrolle (Tab. 29, Abb. 17.1).

Bei Monotherapie lagen bei guter Anfallskontrolle mehr Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich als bei schlechter Anfallskontrolle. Allerdings lagen alle drei Serumkonzentrationen, die mit mäßiger Anfallskontrolle verknüpft waren, im therapeutischen Bereich. Bei 2er-Kombinationstherapie lagen die meisten Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich, während es bei 3er-Kombinationstherapie nur 50 bzw. 60% waren, jedoch lagen damit bei schlechter Anfallskontrolle noch geringfügig mehr Serumkonzentrationen in diesem Bereich als bei Monotherapie. Bei guter Anfallskontrolle lagen die Serumkonzentrationen zu 81.8 bzw. 100% im therapeutischen Bereich (Abb. 17.2).

Während in Monotherapie noch 52.9% der Serumkonzentrationen mit guter Anfallskontrolle verknüpft waren, sank dieser Anteil über 22.2% bei 2er-Therapie auf Null bei 3er-Therapie, wo 83.3% der Serumkonzentrationen mit schlechter Anfallskontrolle verknüpft waren (Abb. 17.3).

VPA	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
MT						
Gr. I	11	53.5	51.0	5.0- 94.2	81.8	0.0
Gr. II	3	81.5	84.4	68.3- 91.5	100.0	0.0
Gr. III	7	44.2	54.1	5.0- 82.3	57.1	0.0
KT2						
Gr. I	2	60.7	60.7	53.2- 68.2	100.0	0.0
Gr. II	4	65.1	70.6	34.5- 84.6	75.0	0.0
Gr. III	3	65.4	68.0	59.0- 68.9	100.0	0.0
KT3						
Gr. I	0	-	-	-	-	-
Gr. II	2	36.3	36.3	21.2- 51.4	50.0	0.0
Gr. III	10	47.6	52.5	5.0- 77.3	60.0	0.0
KT4	Gr. III	n=1	SK	27.1		
KT5	Gr. III	n=1	SK	50.8		

PE

KT2

Gr. I	1	SK86.9	-	-	-	-
Gr. II	4	79.0	85.9	43.3-101.0	100.0	0.0
Gr. III	7	82.9	82.8	44.0-116.6	100.0	0.0

KT3 Gr. II n=1 SK 33.0 Gr. III n=2 SK 56.1; 47.6

Tab. 29 SK von VPA und Anfallshäufigkeit

ESU	n	Mw (mcg/ml)	Median (mcg/ml)	Range	im TB %	OTB %
GE						
KT2	3	31.3	14.7	13.5-65.7	33.3	0.0
KT3	Gr. II	n=1	SK 39.4	Gr. III	n=2	SK 37.0; 35.7
PE						
KT2	Gr. III	n=1	SK 52.6			
KT3	Gr. III	n=1	SK 34.3			
UE						
KT2	Gr. II	n=2	SK 23.1; 12.1	Gr. III	n=1	SK 41.2

Tab. 30 SK von ESU und Anfallshäufigkeit

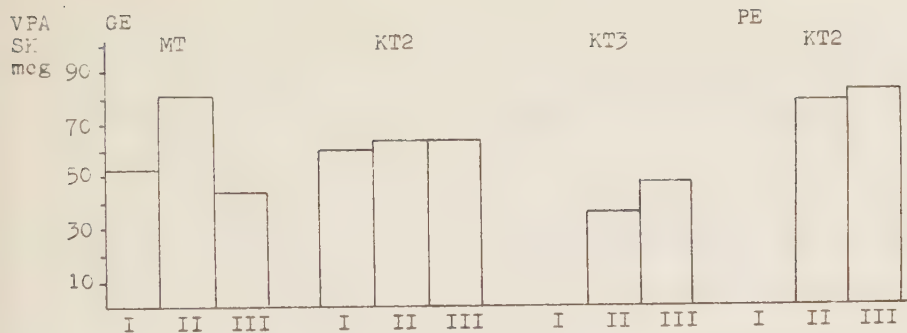


Abb. 17.1 Mw der Serumkonzentration und Anfallskontrolle

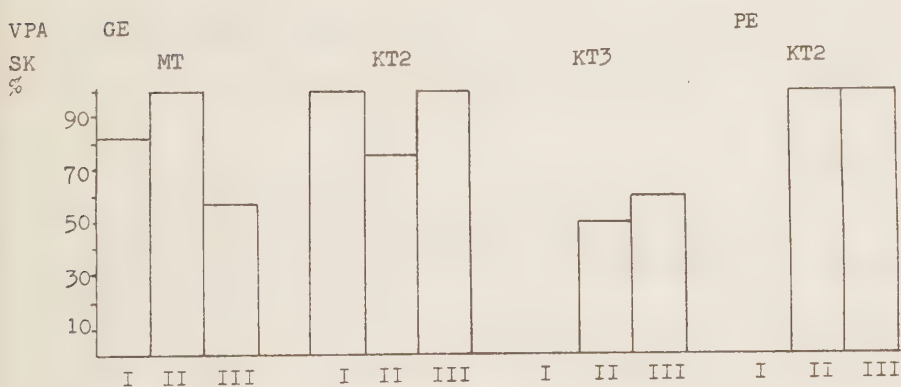


Abb. 17.2 Anteil der Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich oder darüber (OTB) bei unterschiedlicher Anfallshäufigkeit

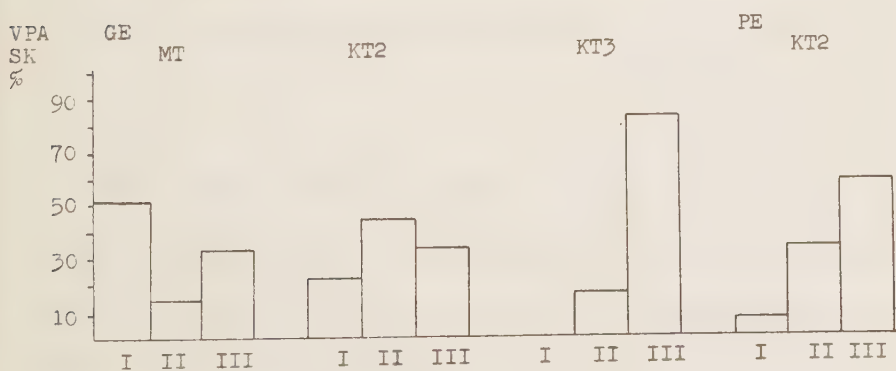


Abb. 17.3 Anfallskontrolle: Häufigkeit der drei Gruppen

Partielle Epilepsien

Es wurde nur bei 2er-Kombinationstherapie eine nennenswerte Anzahl von Serumkonzentrationen bestimmt. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen unterschieden sich bei guter bzw. mäßiger oder schlechter Anfallskontrolle um weniger als 10% (Tab. 29, Abb. 17.1). Die Serumkonzentrationen waren allesamt im therapeutischen Bereich (Abb. 17.2)

Die Anfallskontrolle war dabei unbefriedigend (Abb. 17.3). In 3er-Kombinationstherapie wurden drei Serumkonzentrationen bestimmt (Tab. 29).

Bei unklassifizierten Epilepsien lagen für VPA keine Wertepaare Serumkonzentration/Anfallshäufigkeit vor.

4.6.6. ESU

Bei generalisierten Epilepsien wurden sechs Serumkonzentrationen bestimmt, bei partiellen Epilepsien zwei und bei unklassifizierten drei Serumkonzentrationen. Die Serumkonzentrationen lagen meist unterhalb des therapeutischen Bereichs und in keinem Fall wurde eine gute Anfallskontrolle erreicht (Tab. 30).

4.6.7. Änderung der Anfallsfrequenz bei den Patienten in der Epilepsieambulanz

Unabhängig von der antiepileptischen Therapie sollte festgestellt werden, wie sich die Anfallsfrequenz bei den Patienten in der Epilepsieambulanz über einen längeren Zeitraum hinweg änderte. Voraussetzung für die Auswertung war, daß die Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie (2 Jahre) die Ambulanz mindestens zweimal aufgesucht hatten, und daß zwischen beiden Besuchen mindestens ein Jahr gelegen hatte. Insgesamt kamen 118 Patienten

für diese Auswertung in Frage.

Es wurde festgestellt, wieviele Patienten in diesem Zeitraum eine Besserung der Anfallsfrequenz (Reduktion um mind. 50% bzw. Erreichen von Anfallsfreiheit) erfahren hatten, wieviele ständig anfallsfrei waren und bei wievielen der Patienten mit Anfällen keine wesentliche Änderung der Anfallsfrequenz (weniger als 50% Verbesserung oder Verschlechterung) oder eine Zunahme der Anfallsfrequenz um mehr als 50% festzustellen war.

Als erfolgreiche Therapieresultate wurden mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz sowie Anfallsfreiheit (ständig oder anfallsfrei geworden) gewertet.

Es wurde in generalisierte, partielle und unklassifizierte Epilepsien unterteilt (Tab. 31).

Anfallskontrolle	GE %	n	PE %	n	UE %	n	Summe %	n
Anfallsfrei geworden	6.0	5	7.1	2	28.6	2	7.6	9
Reduktion > 50% (ohne anfallsfrei)	16.9	14	17.9	5	0.0	0	16.1	19
Zunahme > 50%	16.9	14	17.9	5	28.6	2	17.8	21
Änderung < 50%	42.2	35	50.0	14	42.9	3	44.1	52
Ständig anfallsfrei	18.1	15	7.1	2	0.0	0	14.4	17
Summe		83		28		7		118
Erfolgreiche Therapie (anfallsfrei, Red>50%)	41.0	34	32.1	9	28.6	2	38.1	45
Summe anfallsfrei	24.1	21	14.2	4	28.6	2	22.0	26

Tab. 31 Änderung der Anfallsfrequenz nach 1-jähriger Beobachtung

Insgesamt waren nach einem Jahr von 118 Patienten 22.0% anfallsfrei. Davon wurden 7.6% innerhalb des Jahres anfallsfrei, während 14.4% ständig anfallsfrei waren. Gebessert haben sich 16.1% der Patienten. Schließt man diejenigen Patienten, die anfallsfrei wurden, mit ein, so waren es 23.7%. Eine erfolgreiche Therapie wurde insgesamt bei 38.1% der Patienten durchgeführt. Bei 44.1% war

keine wesentliche Änderung festzustellen und 17.8% hatten sich wesentlich verschlechtert.

Bei generalisierten Epilepsien waren mit 24.1% mehr Patienten anfallsfrei als bei partiellen Epilepsien (14.2%). Außerdem waren bei generalisierten Epilepsien 18.1% der Patienten ständig anfallsfrei, 6.0% wurden anfallsfrei und eine wesentliche Besserung war bei 22.9% der Patienten zu verzeichnen.

Bei partiellen Anfällen waren 7.1% der Patienten ständig anfallsfrei, und der gleiche Anteil wurde innerhalb eines Jahres anfallsfrei. 25% der Patienten erreichten eine Verbesserung.

Bei generalisierten Anfällen wurde bei 41% der Patienten eine erfolgreiche Therapie durchgeführt, 42.2% boten keine Änderung und 16.9% verschlechterten sich.

Bei partiellen Epilepsien war die Therapie nur bei 32.1% erfolgreich, bei 50% war keine wesentliche Änderung festzustellen und es verschlechterten sich aber auch nur 17.9% der Patienten.

Bei unklassifizierten Epilepsien wurden von insgesamt 7 Patienten 2 anfallsfrei, 2 verschlechterten sich und bei 3 Patienten trat keine Änderung auf. (Tab. 31).

Zusammenfassend lag der Anteil erfolgreicher Therapien unter 50% (38.1%).

4.7. Erstmanifestationsalter der Epilepsien

Es sollte weiter festgestellt werden, auf welche Lebensalter sich die Erstmanifestationsalter der Epilepsien verteilen. Es wurde wieder eine Aufteilung in generalisierte, partielle und unklassifizierte Epilepsien getroffen. Außerdem wurde hier nach Männern und Frauen unterteilt.

Für generalisierte Epilepsien ergaben sich für Frauen jeweils

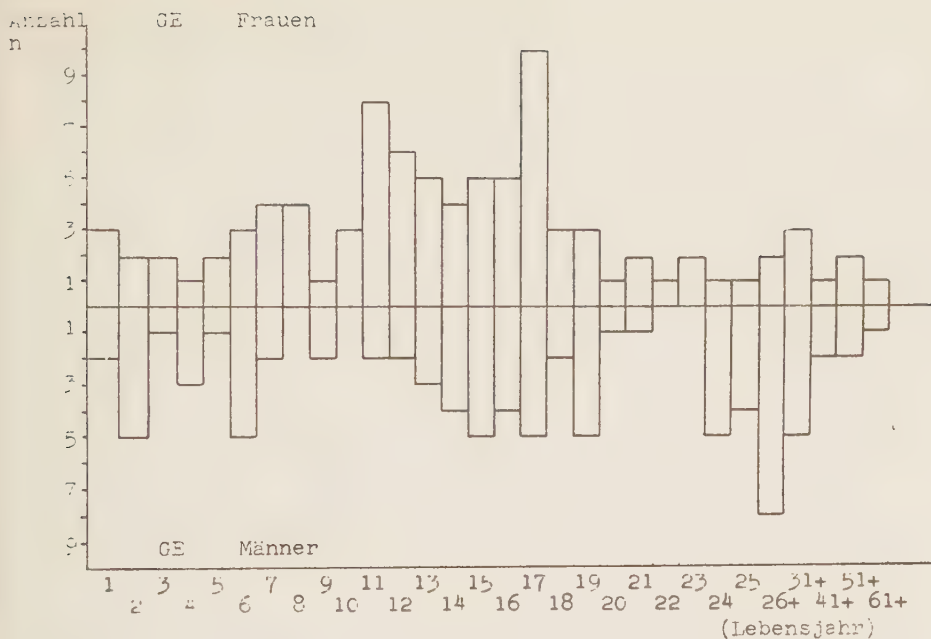


Abb. 18 Erstmanifestationsalter generalisierter Epilepsien

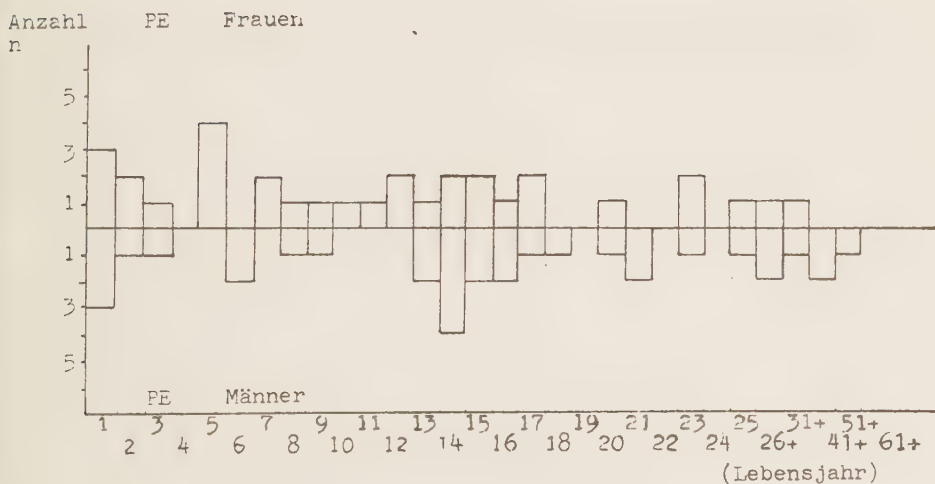


Abb. 19 Erstmanifestationsalter partieller Epilepsien

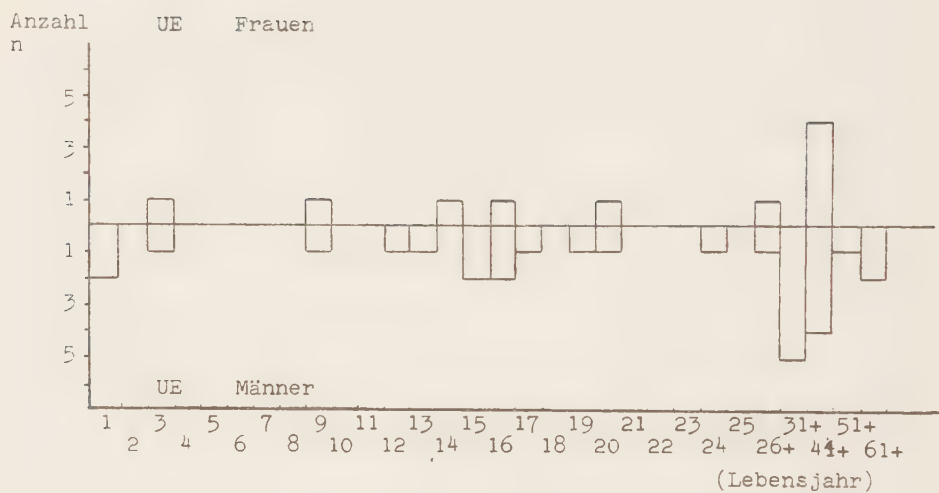


Abb. 20 Erstmanifestation der unklassifizierten Epilepsien

Gipfel im 11.-12. sowie im 17. Lebensjahr sowie eine generelle Häufung im 2. Lebensjahrzehnt (Abb. 18). Im 1. Lebensjahrzehnt waren die Erstmanifestationen seltener mit einem Gipfel um das 7.-8. Lebensjahr. Vom 21. bis zum 25. Lebensjahr erfolgte noch vereinzelt die Erstmanifestation einer generalisierten Epilepsie. Nach dem 25. Lebensjahr traten Erstmanifestationen nur noch selten auf.

Bei Männern fand sich ebenfalls eine Häufung im 2. Lebensjahrzehnt mit einer Zunahme in dessen zweiter Hälfte ohne einen ausgeprägten Gipfel (Abb. 18). Interessant war, daß bei den Männern im Gegensatz zu den Frauen zwischen dem 24. und dem 30. Lebensjahr noch einmal eine starke Zunahme der Erstmanifestationen von generalisierten Epilepsien zu verzeichnen war. Im 1. Lebensjahrzehnt war wie bei den Frauen eine im Verhältnis zum 2. Lebensjahrzehnt geringere Erstmanifestationsrate zu verzeichnen. Bei den Männern gab es dabei zwei kleine Gipfel im 2. und 6. Lebensjahr.

Für partielle Epilepsien, die insgesamt seltener waren, ließen sich keine deutlichen Häufungen der Erstmanifestation erkennen, wobei nach dem 30. Lebensjahr kaum noch Neuerkrankungen auftraten (Abb. 19). Ansonsten traten bei Männern und Frauen sporadische Häufungen in verschiedenen Lebensaltern auf. Auffällig war noch eine gewisse Häufung sowohl bei Männern als auch bei Frauen in ihrem 1. Lebensjahr.

Unklassifizierte Epilepsien waren selten, traten bei Frauen relativ häufig nach dem 40. Lebensjahr und bei Männern deutlich gehäuft nach dem 30. Lebensjahr auf (Abb. 20).

4.8. Verlaufsdauer der Epilepsien

Die Arbeit sollte außerdem Auskunft darüber geben, wie lange die Epilepsien bei den einzelnen Patienten der Anfallsambulanz bereits bestehen.

Wie Tab. 32 zeigt, bestand bei den meisten Patienten seit mehr als 10 Jahren eine Epilepsie, wobei bei 30.9% ein Verlauf zwischen 11

Verlaufsdauer (Jahre)		GE %	n	PE %	n	UE %	n	Summe %	n
< 1	:	2.3	4	-	-	10.3	4	2.9	8
1 - 3	:	10.4	18	3.2	2	23.1	9	10.5	29
4 - 6	:	13.3	23	14.3	9	7.7	3	12.7	35
7 - 10	:	11.6	20	11.1	7	17.9	7	12.4	34
11 - 20	:	34.1	59	28.6	18	20.5	8	30.9	85
> 20	:	28.3	49	42.9	27	20.5	8	30.5	84

Tab. 32 Verlaufsdauer der Epilepsien

und 20 Jahren und bei 30.5% ein Verlauf von mehr als 20 Jahren zu verzeichnen war. Bei nur 2.9% der Patienten bestand die Epilepsie seit weniger als einem Jahr.

Wenn man nach Epilepsiearten unterteilte, dann war bei generalisierten Epilepsien die Verteilung ähnlich, die meisten Epilepsien (34.1%) bestanden seit 11 bis 20 Jahren. Bei partiellen Epilepsien boten die meisten Patienten Verläufe über 20 Jahre. Kein einziger Patient der Anfallsambulanz hatte eine partielle Epilepsie seit weniger als einem Jahr.

Die unklassifizierten Epilepsien boten ein etwas anderes Bild. Hier hatten die meisten Patienten Verläufe zwischen einem und drei Jahren, je 20.5% Verläufe von 11 bis 20 bzw. mehr als 20 Jahren. Bei 10.3% bestand eine unklassifizierte Epilepsie seit weniger als einem Jahr.

4.9. Ursachen der Epilepsien

Es wurde auch versucht, aus den Krankengeschichten Ursachen der Epilepsien zusammenzustellen und zu prüfen, bei wievielen Patienten keine Ursache zu finden ist. Als Ursachen wurden nur solche aufgenommen, die in den Krankengeschichten ausdrücklich als wahrscheinlich bewertet wurden (bei einigen Patienten sind mehrere Ursachen möglich).

Aus Tab. 33 geht die Verteilung der Ursachen für generalisierte, partielle und unklassifizierte Epilepsien sowie für alle Epilepsien zusammen hervor. Dabei gilt, daß sich für die Mehrzahl der Epilepsien keine Ursache finden läßt. Das trifft auf 68.2% aller Epilepsien, auf 73.9% der generalisierten, auf 62,1% der partiellen und auf 51.2% der unklassifizierten Epilepsien zu.

Insgesamt wurde am häufigsten ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

Ursachen	GE %	n	PE %	n	UE %	n	Summe %	n
Schwangerschaft und Geburt	4.5	9	6.1	4	4.7	2	4.8	15
Entzündliche ZNS-Erkrankung	2.0	4	7.6	5	7.0	3	3.9	12
SHT (einschl. Commotio)	7.5	15	10.6	7	2.3	1	7.5	23
Familiär	2.0	4	1.5	1	0.0	0	1.6	5
Tumor	1.5	3	1.5	1	0.0	0	1.3	4
Alkohol	2.0	4	0.0	0	16.3	7	3.6	11
Vaskulär	2.0	4	3.0	2	11.6	5	3.6	11
Andere	4.5	9	7.6	5	7.0	3	5.5	17
Unklar	73.9	147	62.1	41	51.2	22	68.2	210
Summe		199		66		43		308

Die Diskrepanz zur Gesamtzahl der Patienten (294) erklärt sich dadurch, daß bei einigen Patienten mehr als eine Ursache in Frage kommt, bzw. daß bei einigen Patienten z.B. nach einem SHT oder einem Tumor eine zusätzliche Anfallsart aufgetreten ist.

Tab. 33 Ursachen der Epilepsien

(einschl. Commotio) als mögliche Ursache angegeben (7.5%). An zweiter Stelle folgen Schädigungen während Schwangerschaft oder Geburt. Fast gleich häufig werden dann entzündliche Vorgänge am ZNS sowie Gefäßprozesse und Alkoholfolgen angegeben. Eine familiäre Belastung mit Epilepsie fand sich nur bei fünf Patienten (1.6%).

Generalisierte Epilepsien

Auch hier sind Schädel-Hirn-Traumen die häufigste Ursache (7.5%). An zweiter Stelle stehen ebenfalls Schädigungen während Schwangerschaft und Geburt. Es folgen dann, mit jeweils gleicher Häufigkeit (2.0%), entzündliche Vorgänge am ZNS, alkoholbedingte sowie vaskuläre Epilepsien und Epilepsien mit familiärer Belastung. Tumoren sind in 1.5% der Fälle als Ursache bezeichnet worden.

Bei den mit 4.5% vertretenen anderen Ursachen handelte es sich um Patienten mit folgenden Erkrankungen bzw. Vorgeschichten: Offener Ductus Botalli, Aortenvitium, postvaccinale Epilepsie, Hydrozephalus, Z.n. zerebraler Hypoxie, tuberöser Sklerose und Z.n. einer Gehirnoperation (ohne Angabe des Grundes).

Bei 73.9% der Patienten war die Ursache unklar.

Partielle Epilepsien

Hier waren ebenfalls Schädel-Hirn-Traumen mit 10.6% die häufigsten Ursachen. Es folgten entzündliche Affektionen des ZNS mit 7.6%. Schädigungen während Schwangerschaft oder Geburt waren in 6.1% der Fälle als ursächlich angesehen worden. Zu einem geringeren Anteil waren noch vaskuläre Ursachen sowie ein zerebraler Tumor angeführt. In einem Fall war eine familiäre Belastung vermerkt. Bei fünf Patienten wurden noch folgende mögliche Ursachen genannt: postvaccinale Epilepsie, nach stereotaktischem Eingriff (vorher andere Anfälle), adrenogenitales Syndrom, Glykogenose Typ V.

In 62.1% der Fälle konnte keine nachvollziehbare Ursache ermittelt

werden.

Unklassifizierte Epilepsien

Bei den unklassifizierten Epilepsien stellte Alkohol (16.3%) die häufigste Ursache dar. Dies mag daran liegen, daß den unklassifizierten Epilepsien auch die sogenannten Gelegenheitsanfälle etwa bei Alkoholentzug zugeordnet wurden, die keine Epilepsien im eigentlichen Sinne darstellen, aber dennoch mit Grand mal-Anfällen einhergehen. In 11.6% wurden vaskuläre, in 7.0% entzündliche Ursachen angegeben. 4.7% der unklassifizierten Epilepsien wurden auf Schädigungen während Geburt oder Schwangerschaft zurückgeführt. Nur einmal wurde ein SHT genannt. Die anderen Ursachen waren: Impfreaktion, Down-Syndrom sowie eine Ventil-Operation bei Hydrozephalus.

Bei 51.2% der unklassifizierten Epilepsien war die Ursache unklar.

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß ein SHT bei generalisierten und bei partiellen Epilepsien die häufigste Ursache darstellt, und daß der Anteil der Epilepsien, für die keine Ursache gefunden werden kann, bei den generalisierten Epilepsien am höchsten ist.

4.10. Alkohol und Epilepsie

Es sollte festgestellt werden, bei wievielen der Patienten aus den Krankengeschichten eine Beziehung zwischen Alkohol und Epilepsie gefunden werden kann, sei es bezüglich einer Anfallsauslösung durch Alkohol bei bestehender Epilepsie, sei es bezüglich einer Epilepsie durch chronischen Alkoholismus oder aber bei Entzugsan-

fällen. Dabei wurden die Krankengeschichten daraufhin untersucht, wieviele der Patienten Alkoholkonsum angaben, wieviele Alkoholiker waren, wieviele Patienten Anfälle in Zusammenhang mit Alkohol erlitten hatten, und bei welchen Patienten die Epilepsie als durch Alkoholkonsum verursacht gewertet wurde. Da die Frage nach Alkoholkonsum bzw. die Frage nach durch Alkohol verursachten Anfällen bei den Besuchen in der Anfallsambulanz nicht systematisch gestellt worden war, haben möglicherweise Patienten eher Anfälle nach Alkoholkonsum als Alkoholkonsum ohne die Folgen eines Anfalls angegeben. Insgesamt bejahten 41 Patienten die Frage nach Alkoholkonsum. Während die meisten dieser Patienten Alkohol in Maßen konsumierten, gab es auch einige, die einen massiven Alkoholkonsum angaben.

Von den 41 Patienten waren 9 Alkoholiker, und bei 6 bestand der Verdacht auf Alkoholismus (Tab. 34).

	Alkoholabhängig	Anfälle nach Alkohol	Anfallsfrequenz	Anfallsleiden rein alkoholbedingt
	ja/nein/? n	S n	ja/nein n	ja/nein n
Frauen	0/ 7/4	11	4/7	1/Jahr - 8/Monat
Männer	9/19/2	30	12/18	0 - 60/M
Summe	9/26/6	41	16/25	0 - 60/M

Tab. 34 Epilepsie und Alkohol (S=Summe, ?=fraglich)

16 Patienten (39.0%) gaben an, nach Alkoholgenuß Anfälle erlitten zu haben. Bei den anderen 25 Patienten (61%) wurden keine Anfälle, die nach Alkoholgenuß aufgetreten sind, beschrieben. Die Anfallsfrequenz reichte von Anfallsfreiheit bis 60/Monat. Bei 8 Patienten (19.5%) wurde Alkohol als Ursache des Anfallsleidens angesehen, wobei es sich allerdings bei vier Patienten um Entzugsanfälle handelte, die eigentlich als Gelegenheitsanfälle zu werten sind.

4.11. Epilepsie und Schwangerschaft

Es sollte festgestellt werden, wieviele der Patientinnen im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine Schwangerschaft angaben. Insgesamt waren nach den Krankengeschichten neun Patientinnen in diesem Zeitraum schwanger. Von diesen Frauen haben vier die Schwangerschaft ausgetragen, eine hatte einen Schwangerschaftsabbruch, bei vier Frauen ist der weitere Verlauf unbekannt, weil sie entweder nicht wiederkamen oder der Geburtstermin erst nach dem Ende des Beobachtungszeitraums lag.

Alle Patientinnen hatten generalisierte Epilepsien. Alle Patientinnen nahmen während der Schwangerschaft Antiepileptika ein, eine Patientin allerdings nur gegen Ende der Schwangerschaft. Drei der Frauen hatten bis zum Tag der Untersuchung keine Anfälle in der Schwangerschaft gehabt, zwei der Frauen hatten eine Anfallsfrequenz von drei bzw. vier Anfällen pro Jahr und eine Frau eine Anfallsfrequenz von drei Anfällen pro Monat. Zwei Patientinnen hatten eine Anfallsfrequenz von acht bis zehn Anfällen pro Monat und in einem Fall war eine Anfallsfrequenz von 15 pro Monat angegeben.

Zwei Patientinnen erhielten als Therapie DPH (400 bzw. 300mg), eine Patientin Zentronal (250mg DPH, 37.5mg PB), zwei Patientinnen VPA (150mg bzw. 1200mg mit Reduktion auf 600mg), zwei Patientinnen PRI (250mg bzw. 1000mg), eine Patientin CBZ (600mg) und eine Patientin eine Kombinationstherapie von CBZ (600mg) und VPA (1500mg).

Von den Patientinnen, die die Schwangerschaft mit Sicherheit ausgetragen haben, war nur eine während der Schwangerschaft anfallsfrei. Sie nahm während der Schwangerschaft 1000mg PRI/d und die Geburt wurde als ohne Komplikationen verlaufen angegeben. Eine andere Patientin hatte während der Schwangerschaft ohne antiepi-

leptische Medikation zwei Anfälle und während der Therapie mit VPA (150mg) in der Spätschwangerschaft einen Anfall. Es ließ sich kein Hinweis auf eine regelwidrige Geburt oder Schäden des Kindes finden. Eine weitere Patientin nahm in der 36. Schwangerschaftswoche eine Kombination von CBZ (600mg) und VPA (1500mg) und brachte bei einer Anfallsfrequenz von 3/Monat ein gesundes Kind zur Welt. Die vierte Patientin nahm während der Schwangerschaft Zentronal (250mg DPH, 37.5mg PB) ein und hatte eine Anfallsfrequenz von 8 - 10/Monat, wobei es sich bei den meisten Anfällen um Absenzen handelte. Es fand sich kein Hinweis für eine Schädigung des Kindes. Es läßt sich feststellen, daß zumindest im Einzelfall weder eine hohe Anfallsfrequenz noch eine antiepileptische Therapie während der Schwangerschaft einen erfolgreichen Abschluß der Schwangerschaft ausschließen. Nur zwei Frauen erhielten während der Schwangerschaft eine Kombinationstherapie (Kombinationspräparat Zentronal bzw. CBZ/VPA).

4.12. Epilepsie und Straßenverkehr

Verletzungen im Anfall

Eine Zusammenstellung, wieviele Epilepsiepatienten wegen Anfällen in Verkehrsunfälle verwickelt worden waren bzw. wieviele im Besitz eines Führerscheins waren, konnte nicht durchgeführt werden, da die Krankengeschichten darüber keine Informationen enthielten, und diese Daten nicht systematisch gesammelt worden sind.

In einem einzigen Fall wurde in den Krankengeschichten eine Verletzung im Anfall, eine Kieferfraktur, erwähnt. Während weitere derartige oder schwerere Verletzungen erwähnt worden wären, sind leichtere Verletzungen, die aber mit hoher Wahrscheinlichkeit den-

noch stattgefunden haben, nicht vermerkt worden. Daher kann über die Häufigkeit von Verletzungen im Anfall keine Aussage getroffen werden. Um dafür verwertbare Daten zu sammeln, müßten die Untersucher systematisch durch Protokollbögen oder andere Mittel dazu angeregt werden.

5. DISKUSSION

5.1. Häufigkeit der verschiedenen Epilepsien

Das Überwiegen der generalisierten gegenüber den partiellen Epilepsien überrascht nicht. Auffallend ist der hohe Anteil unklassifizierter Epilepsien bei Männern. Dies kann unter anderem daran liegen, daß ein größerer Prozentsatz der Männer Alkoholprobleme hatte, und die alkoholbedingten Gelegenheits- oder Entzugsanfälle in die Gruppe der unklassifizierten Epilepsien eingeordnet wurden.

5.2. Verordnung der Antiepileptika in Mono- und Kombinations- therapie

Immerhin wurde bei 139 von 294 Patienten zumindest einmal im Beobachtungszeitraum eine Monotherapie durchgeführt. Dies reflektiert die zunehmende Forderung, Epilepsien wenn möglich mit einer Monotherapie zu behandeln (54, 62, 107). Andererseits wurde damit immer noch mehr als die Hälfte der Therapien als Kombinationstherapie durchgeführt. Dies kann aber auch darauf zurückgeführt werden, daß in der Epilepsieambulanz viele schwer behandelbare Fälle chronischer Epilepsien, die unter Umständen erst bei Gabe mehrerer Antiepileptika eine gute Anfallskontrolle erreichen, betreut werden.

Bei Monotherapie war DPH das mit Abstand am häufigsten verordnete Antiepileptikum, während CBZ, PRI und VPA erst zusammen genauso häufig verordnet wurden.

Auch bei 2er-Therapie wurde DPH am häufigsten verordnet.

Bei 3er-Therapie wurden überraschenderweise CBZ und PRI häufiger verordnet als DPH.

Insgesamt wurde kein Medikament so häufig verordnet wie DPH. Dies weist auch auf die Indikation dieses Medikaments für zahlreiche

verschiedene Anfallstypen hin (54, 81, 107). An zweiter Stelle steht CBZ, das ebenfalls bei generalisierten großen Anfällen und bei partiellen Anfällen indiziert ist (54, 70, 81, 86, 107).

5.3. Serumkonzentrationen der einzelnen Antiepileptika in den verschiedenen Therapieformen

DPH

Hier liegt bei Kombinationstherapie ein größerer Anteil der Werte unterhalb des therapeutischen Bereichs als bei Monotherapie. Die Mittelwerte der Serumkonzentrationen von DPH fallen bei Kombinationstherapie ab. Gleichfalls sinkt die pro Dosiseneinheit erzielte Serumkonzentration bei Kombinationstherapie. Dies entspricht dem pharmakokinetischen Verhalten von DPH, da es bei den meisten Interaktionen von DPH mit anderen Antiepileptika zu einer Abnahme der Serumkonzentration von DPH kommt (s.o. Tab. 1).

CBZ

Während bei Monotherapie keine Serumkonzentrationen unterhalb des therapeutischen Bereichs liegen, steigt die Anzahl solcher subtherapeutischer Serumkonzentrationen bei Kombinationstherapie. Die Mittelwerte und der Quotient Q (Serumkonzentration/Dosis) nehmen bei Kombinationstherapie zu. Dies steht in Einklang mit der Beobachtung, daß bei Kombinationstherapie mit CBZ die anderen Antiepileptika zu einer Reduktion der CBZ-Serumkonzentration führen.

EEI

PB als Metabolit von PRI lag bei Monotherapie häufiger als bei Kombinationsstherapie im therapeutischen Bereich. Nur bei Kombinationstherapie fanden sich für PB Werte oberhalb des therapeutischen Bereichs. Desgleichen nahmen bei Kombinationstherapie die Mittelwerte der Serumkonzentrationen zu. Dies entspricht der Phar-

makokinetik von PRI, welches z.B. durch DPH und CBZ schneller zu PB metabolisiert wird, wobei die PB-Serumkonzentration dann ansteigt. Das erklärt auch die mit den Angaben in der Literatur in Einklang stehende Zunahme des Quotienten PB/PRI bei Kombinations-therapie (53, 56, 57, 107).

PB (als Einzelsubstanz)

Bei der Gabe von PB als Einzelsubstanz war keine Korrelation zwischen der Anzahl der verordneten Antiepileptika und der Serumkonzentration zu erkennen. Allerdings stiegen die Serumkonzentrationen bei Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapie an. Ein Anstieg von PB ist insbesondere für die Kombination mit VPA beschrieben. Nach den hier vorliegenden Serumkonzentrationen scheint also der Abbau von PB bei Gabe zusätzlicher Antiepileptika eher verzögert zu werden.

VPA

VPA hatte bei 2er-Kombinationstherapie den höchsten Anteil von Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich und auch den höchsten Mittelwert der Serumkonzentration. Bei 3er-Kombinations-therapie war dann wieder ein starker Abfall des Ergebnisses zu niedrigeren und auch subtherapeutischen Serumkonzentrationen im Vergleich zu Monotherapie zu verzeichnen. Auch bei VPA-Therapie sank der Quotient Q aus Serumkonzentration und Dosis für Kombina-tionstherapie.

Für VPA hätte man ebenfalls einen Abfall der Serumkonzentrationen bei Kombinationstherapie erwartet. Sie stieg aber zunächst bei 2er-Therapie an und fiel erst bei 3er-Therapie ab.

5.4. Intraindividuelle Schwankungen der Serumkonzentration bei unveränderter Therapie

Im allgemeinen lag der Anteil der Serumkonzentrationen mit einem Variationskoeffizienten (CV) $< 20\%$, und damit höchstwahrscheinlich Compliance anzeigend, bei etwa 60% oder darüber (zumindest bei unveränderter Mono- oder Kombinationstherapie und bei einer Patientenzahl von mehr als zehn, s. Tab.15 und Abb.12.1 und 12.2). In der angeführten Arbeit von Leppik (64), die sich mit Schwankungen der Serumkonzentration bei DPH-Therapie befaßte, wurden von 41 Patienten, die entweder DPH als Monotherapie oder aber mit ebenfalls unveränderter Begleitmedikation erhielten, 65.9% als compliant eingestuft, das heißt, daß der Variationskoeffizient ihrer Serumkonzentrationen $< 20\%$ war. Dies stimmt gut mit den in der vorliegenden Studie ermittelten Werten von 63.2% für Monotherapie und 65.2% für unveränderte Kombinationstherapie mit DPH überein (das entspricht insgesamt 64.3% bei unveränderter Mono- oder Kombinationstherapie). Bei veränderter Kombinationstherapie fällt dann der Anteil auf 50% ab.

Für die anderen Antiepileptika liegen keine vergleichbaren Untersuchungen vor. Auffällig war jedoch, daß bei CBZ, PB (sowohl als PRI-Metabolit als auch als Einzelsubstanz) und VPA der Anteil von CV $< 20\%$ bei veränderter im Gegensatz zu unveränderter Therapie zunahm. Bei PRI kam es dagegen zu einer Abnahme dieses Anteils. Allerdings lagen die Fallzahlen teilweise weit unter zehn.

Beim Vergleich der Summe der unveränderten Therapien und der veränderten Kombinationstherapie sank jedoch der Anteil der Wertepaare mit einem Variationskoeffizienten $< 20\%$ bei veränderter Kombinationstherapie bei CBZ und PRI, war bei PB (als PRI-Metabolit und als Einzelsubstanz) gleich und stieg bei VPA an.

Die Ergebnisse für den Vergleich zwischen unveränderter und verän-

derter Kombinationstherapie sind überraschend. Obgleich der große Anteil von $CV < 20\%$ auch bei veränderter Kombinationstherapie für Compliance sprechen könnte, können wegen der möglichen Interaktionen der Antiepileptika und den daraus resultierenden Einflüssen auf ihre Serumkonzentrationen die Variationskoeffizienten bei veränderter Kombinationstherapie im Gegensatz zu unveränderter Therapie nicht für die Beurteilung der Compliance herangezogen werden. Eine wesentliche Veränderung des Anteils von $CV < 20\%$ findet sich in der vorliegenden Studie somit für DPH und PRI bei veränderter Kombinationstherapie im Vergleich mit unveränderter Therapie. Ein derartiges Verhalten ist aber für die Variationskoeffizienten der anderen Antiepileptika nicht zu erkennen. Dies bedeutet dann allerdings, daß bei diesen Medikamenten die Änderungen der Zusatzmedikation nicht zu starken Schwankungen der Serumkonzentration des unverändert verabreichten Medikaments geführt haben. Zusätzlich muß aber noch beachtet werden, daß der Variationskoeffizient auch von der Bestimmungsmethode der Serumkonzentration sowie von intraindividuellen Veränderungen im Metabolismus (etwa bei interkurrenten Erkrankungen) abhängt und deshalb ein Variationskoeffizient $> 20\%$ nicht unbedingt mit Non-Compliance gleichzusetzen ist.

5.5. Nebenwirkungen der Antiepileptika

DPH

Am häufigsten wurde Müdigkeit als Nebenwirkung genannt und zwar sowohl in Kombinations- als auch in Monotherapie (vgl. 3). Bei Monotherapie wurde Gingivahypertrophie als zweithäufigste Nebenwirkung genannt. Das ist etwas weniger als 10% bei 66 Verordnungen und damit deutlich weniger als die Angabe von 50% in der Literatur (15, 54, 96, 107). Bei Kombinationstherapie wurde darüber hinaus

nur in einem einzigen Fall eine Gingivahypertrophie festgestellt. Häufig genannt wurden Störungen von Konzentrations- und Merkfähigkeit. Die ebenfalls zahlreichen Angaben über Schwindel und Ataxie können als Ausdruck von Intoxikationen verstanden werden. Dies ist bei der geringen therapeutischen Breite von DPH nicht verwunderlich. Vit. D - Spiegelerniedrigungen wurden relativ häufig festgestellt. Transaminasenerhöhungen und Störungen des Blutbilds (Leukopenien) waren sehr selten.

Der häufigere Anteil von Nebenwirkungen bei Mehrfach-Kombinationstherapie überrascht wegen der Interaktionen und der geringen therapeutischen Breite von DPH nicht, allerdings könnten die Nebenwirkungen auch auf die anderen Antiepileptika zurückzuführen sein.

CBZ

Bei verhältnismäßig wenigen weiteren Nebenwirkungen war Müdigkeit die mit Abstand häufigste Nebenwirkung, sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie. Nach der Literatur ist dies die häufigste Nebenwirkung bei Kombinationstherapie (s.o.).

Vereinzelte traten gastrointestinale Beschwerden und Störungen von Konzentrations- und Merkfähigkeit auf. In zwei Fällen fiel eine Ataxie auf, bei ebenfalls zwei Patienten wurde eine Sehstörung mit Doppelbildern festgestellt. Insgesamt gab es bei CBZ vor allem in Monotherapie wenig Nebenwirkungen.

PRI

Bei PRI-Therapie wurde in der vorliegenden Studie keine Unterscheidung zwischen möglichen PRI- oder PB-Nebenwirkungen getroffen. Eine sichere Unterscheidung ist zum einen ohnehin nur in der Anfangsphase der PRI-Therapie vor Entstehung der Metaboliten PB und PEMA möglich, und zum andern deckt sich ein großer Teil der PRI-Nebenwirkungen mit denen des Metaboliten PB.

PRI hatte die niedrigste Nebenwirkungsrate aller verordneten Antiepileptika. Die insbesondere für den Metaboliten PB erwartete Nebenwirkung Müdigkeit war auch hier die häufigste Nebenwirkung. Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen waren mit Abstand die zweithäufigsten Nebenwirkungen. Schwindel trat in zwei Fällen auf. Die für eine stärkere PB-Intoxikation typischen Ataxien wurden überhaupt nicht beobachtet. Dies könnte durchaus Folge der Serumkonzentrationsbestimmungen sein, die auf erhöhte Serumkonzentrationen bereits vor dem Auftreten von Intoxikationserscheinungen aufmerksam machen können.

PB (als Einzelsubstanz)

PB selbst, als Einzelsubstanz entweder in Mono- oder Kombinationstherapie gegeben, führte ebenfalls am häufigsten zu Müdigkeit. Appetitlosigkeit und Vit. D - Spiegelerniedrigung, für PB ungewöhnliche Nebenwirkungen, wurden vor allem in Kombinationstherapie festgestellt, wobei letztere jeweils bei Kombinationstherapie mit DPH beobachtet wurde. In Monotherapie hatte PB die niedrigste Nebenwirkungsrate aller Antiepileptika. Auch für PB wurden, wie schon für die Therapie mit PRI, keine für schwerere Barbiturat-Intoxikationen typischen Nebenwirkungen festgestellt.

VPA

Bei VPA war ebenfalls Müdigkeit die häufigste Nebenwirkung. Haar- ausfall, gastrointestinale Beschwerden und Appetitlosigkeit waren häufige Nebenwirkungen. Dies ist in Einklang mit den Literaturangaben. Auffällig ist noch die Angabe von Sehstörungen in drei Fällen von Kombinationstherapie.

ESU

Die von den Patienten der Anfallsambulanz angegebenen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Verschlechterung der Konzentrations- und Merkfä-

higkeit) entsprechen der für ESU unter anderem zugeschriebenen sedierenden Wirkung.

Die Zunahme der Nebenwirkungsrate bei Kombinationstherapie im Gegensatz zu Monotherapie bei den Antiepileptika insgesamt wurde auch von anderen Autoren festgestellt (3, 62).

5.5. Anfallshäufigkeit und Serumkonzentration

DPH

Generalisierte Epilepsien

Bei DPH waren die Mittelwerte der Serumkonzentration in den verschiedenen Therapieformen bei schlechter Anfallskontrolle höher als bei guter. Einzig bei schlechter Anfallskontrolle bei Monotherapie sank die Serumkonzentration im Vergleich zu mäßiger Anfallskontrolle, war aber immer noch höher als bei guter Kontrolle.

Eigentlich wäre aber bei schlechtem Therapieerfolg ein Abfall der Serumkonzentrations-Mittelwerte zu erwarten gewesen, da die antiepileptische Wirkung der Medikamente positiv mit der Serumkonzentration verknüpft ist (107). Eine mögliche Ursache könnte in der Inhomogenität der Patientengruppe liegen.

Es ist nämlich möglich, daß bei den Patienten mit guter Anfallskontrolle viele Patienten sind, bei denen die Krankheit von sich aus einen leichteren Verlauf nimmt. Demgegenüber könnten in der Gruppe mit schlechter Anfallskontrolle viele Patienten sein, die wegen einer schwer behandelbaren Epilepsie in die Anfallsambulanz geschickt worden sind. Die hohen Serumkonzentrationen für diese Gruppe können als Versuch gewertet werden, die Anfallsfrequenz durch Dosissteigerung zu senken. Die Abnahme der Serumkonzentration in der Gruppe der guten Anfallskontrolle bei Zugabe weiterer Antiepileptika könnte Ausdruck der additiven Wirkung der Antiepi-

leptika sein, so daß bereits bei relativ niedrigen Serumkonzentrationen der einzelnen Antiepileptika eine ausreichende Anfallskontrolle erreicht wird (62, 66). Bei schlechter Anfallskontrolle lagen jeweils mehr Werte im sogenannten therapeutischen Bereich oder darüber als bei guter Anfallskontrolle. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, daß sich der Begriff des therapeutischen Bereichs zwar als Richtschnur eignet, ob aber im Einzelfall eine bestimmte Serumkonzentration als therapeutisch anzusehen ist, auf dem therapeutischen Erfolg der antiepileptischen Therapie beruht.

Bei Monotherapie konnten mehr Serumkonzentrationen einer guten Anfallskontrolle zugeordnet werden als bei Kombinationstherapie. Die Ursache kann sowohl darin liegen, daß mit Monotherapie eine rationalere und übersichtlichere Therapie betrieben werden kann, als auch, daß bei Patienten mit schwereren Verläufen eine Kombinationstherapie, die aber auch nicht unbedingt erfolgreich ist, durchgeführt werden muß.

Partielle Epilepsien

Mit DPH wurde bei diesem Anfallstyp eine schlechte Anfallskontrolle erreicht. Es gibt sehr wenige Anfallspatienten mit guter Anfallskontrolle, so daß in dieser Kategorie ein Vergleich mit generalisierten Epilepsien nicht möglich ist.

14 Patienten mit Monotherapie erreichten trotz hoher durchschnittlicher Serumkonzentration (22.1 mcg/ml) nur eine schlechte Anfallskontrolle. In zwei Studien wurden Patienten mit einer nur geringfügig höheren mittleren Serumkonzentration von 23 mcg/ml in Monotherapie anfallsfrei (109, 124). Bei 2er-Kombinationstherapie liegt die mittlere Serumkonzentration in der Kategorie schlechter Anfallskontrolle bei 11.8 mcg/ml.

Das schlechte Ergebnis von DPH bei partiellen Epilepsien spricht dafür, daß bei dieser Anfallsgruppe höhere Serumkonzentrationen notwendig sind als bei den Patienten mit generalisierten Epi-

lepsien (25, 28, 109).

CBZ

Generalisierte Epilepsien

CBZ erreichte bei Kombinationstherapie eine schlechtere Anfallskontrolle als bei Monotherapie. Gleichzeitig fielen bei Kombinationstherapie bis auf zwei Werte mit guter Anfallskontrolle sämtliche Mittelwerte der Serumkonzentrationen ab. Dies entspricht dem schon vorher festgestellten Trend bei CBZ, daß mit Zugabe weiterer Antiepileptika die mittlere Serumkonzentration von CBZ fällt. Dadurch kann die schlechte Anfallskontrolle bei Kombinationstherapie erklärt werden, auch wenn bei Kombinationstherapie ein hoher Prozentsatz der Werte im, allerdings niedrigen, therapeutischen Bereich liegt.

Partielle Epilepsien

Hier war die Anfallskontrolle trotz der hervorgehobenen Indikation von CBZ gerade bei partiellen Epilepsien schlecht. Sowohl der Einzelwert in Monotherapie als auch der Mittelwert in 2er-Kombinationstherapie liegen für die Gruppe III deutlich über dem in der vorher erwähnten Studie (109) für ausreichend angegebenen Wert von 7mcg/ml. Das schlechte Ergebnis bei diesen Patienten findet somit keine Erklärung durch die Serumkonzentration.

Bei guter Anfallskontrolle liegen der Einzelwert in Monotherapie bzw. der Mittelwert von vier Serumkonzentrationen in 2er-Kombinationstherapie im Bereich $> 7\text{mcg/ml}$. Die Gruppe mit schlechter Anfallskontrolle in 3er-Kombinationstherapie weist einen für erfolgreiche Therapie bei partiellen Anfällen zu niedrigen Mittelwert auf.

PRI (Serumkonzentration von PRI und PB)

Generalisierte Epilepsien

Auch bei PRI-Therapie waren bei schlechter Anfallskontrolle die

Serumkonzentrationen von PB und PRI höher als bei guter. Eine Ausnahme bildet die 3er-Kombinationstherapie, wo der Mittelwert der Serumkonzentration von PRI bei schlechter Anfallskontrolle abnimmt. Allerdings liegen nur ein Wert bei guter und zwei Werte bei mäßiger Anfallskontrolle vor. Ein Grund für den Anstieg der Serumkonzentration bei schlechter Anfallskontrolle kann darin gesehen werden, daß die Fälle mit schlechter Anfallskontrolle von Grund auf schlechter behandelbare Epilepsien sind, als die, die mit niedrigeren Serumkonzentrationen eine gute Anfallskontrolle erreichen.

Partielle Epilepsien

Für partielle Epilepsien ergab sich ein ähnliches Bild. Die Serumkonzentrationen waren, wenn man auch hier annimmt, daß partielle Epilepsien zur Anfallsfreiheit höhere Serumkonzentrationen (z.B. 37 mcg/ml PB) erfordern, viel zu niedrig (109, 124).

Deutlich war sowohl für generalisierte als auch für partielle Epilepsien, daß die Anfallskontrolle in Monotherapie am besten war.

PB (als Einzelsubstanz)

Generalisierte Epilepsien

Während bei Monotherapie die Serumkonzentrationen für gute und schlechte Anfallskontrolle annähernd gleich waren, waren bei Kombinationstherapie die Serumkonzentrationen um so höher je schlechter die Anfallskontrolle war. Auch hier kann eine Erklärung nur in der bereits oben angeführten Inhomogenität der Patienten hinsichtlich der Schwere und der Chronifizierung ihrer Anfallsleiden gesehen werden.

Das beste Ergebnis bezüglich der Anfallskontrolle lieferte auch hier die Monotherapie. Überraschenderweise erbrachte die 3er-Kombinationstherapie eine bessere Anfallskontrolle als die 2er-Kombi-

nationstherapie.

Bei partiellen Epilepsien liegen nur vier Wertepaare Serumkonzentration/Anfallsfrequenz vor, so daß hierzu keine Aussagen getroffen werden können.

VPA

Generalisierte Epilepsien

Auch bei VPA ließen die Mittelwerte der Serumkonzentrationen keinen einheitlichen Abfall der Serumkonzentration bei schlechterer Anfallskontrolle erkennen, sieht man vom Vergleich der Gruppe I und der Gruppe II mit der Gruppe III bei Monotherapie ab. Bei Zer-Kombinationstherapie wird mit mittleren Serumkonzentrationen, die höher sind als bei guter Anfallskontrolle in Monotherapie, nur in zwei Fällen eine gute Anfallskontrolle erreicht. Bei 3er-Kombinationstherapie wird mit niedrigen Serumkonzentrationen eine schlechte Anfallskontrolle erreicht. Hier befinden sich auch weniger Werte im therapeutischen Bereich als bei Mono- und Zer-Kombinationstherapie.

Wiederum ist bei Monotherapie der Anteil guter Ergebnisse am höchsten.

Partielle Epilepsien

Hier ist nur ein Serumkonzentrationswert mit guter Anfallskontrolle verknüpft. Trotz hoher Mittelwerte ist bei Zer-Kombinationstherapie die Anfallskontrolle sehr unbefriedigend. Allerdings gilt VPA auch nicht als Mittel der Wahl bei partiellen Epilepsien (54, 107, 126).

ESU

Mit ESU wurde bei nur wenigen bestimmten Serumkonzentrationen keine gute Anfallskontrolle erreicht.

Vergleicht man Serumkonzentration und Anfallsfrequenz sowie Therapieform (MT oder KT) und Anfallsfrequenz bei den genannten Antiepileptika, so ergibt sich das erstaunliche Bild, daß zwar bei Monotherapie eine bessere Anfallskontrolle erreicht wird, dabei aber die Serumkonzentrationen bei Monotherapie nicht gleichzeitig (mit wenigen Ausnahmen) höher liegen. Dabei ist gerade eine höhere Serumkonzentration in der Behandlung der Epilepsien mit einem höheren Maß an Anfallskontrolle verbunden.

Gleichzeitig fällt auf, daß häufig innerhalb einer Therapieform (z.B. MT oder 2er-KT) in den Gruppen mit schlechterer Anfallskontrolle der Mittelwert der Serumkonzentrationen höher ist als in der Gruppe mit guter Anfallskontrolle. Auch dies steht im Widerspruch zur Grundannahme, daß die Serumkonzentration mit dem Erfolg der Anfallskontrolle positiv korreliert.

Eine Erklärung dieser Widersprüche kann nur in der Inhomogenität der Patientengruppen gesehen werden. Es ist möglich, daß in der Epilepsieambulanz eine Gruppe von Patienten betreut wird, deren Anfallsleiden einen leichteren Verlauf nimmt, und die demzufolge mit einer niedrigeren Serumkonzentration bzw. einer geringeren Anzahl von Antiepileptika auskommt, während bei einer anderen Gruppe mit einem wesentlich schlechteren Verlauf trotz hoher Serumkonzentrationen bzw. einer Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht wird (vgl. auch Reynolds (101)). Insbesondere bei chronischen Verläufen ist eine erfolgreiche Anfallskontrolle schwierig (101). Da bei den meisten Patienten der Epilepsieambulanz Verläufe von über 10 Jahren vorliegen (s. 4.8.), kann auch hierin eine Mitursache für die trotz hoher Serumkonzentration schlechte Anfallskontrolle gesehen werden.

Mit diesen Ergebnissen wird aber auch unterstrichen, daß der Begriff des therapeutischen Bereichs in der Epilepsiebehandlung zwar

als Richtschnur aber nicht als absoluter Wert verstanden werden darf, und daß die Frage, ob eine Serumkonzentration therapeutisch ist, letztlich vom Eintreten des therapeutischen Erfolgs bestimmt wird.

5.7. Änderung der Anfallsfrequenz bei den Patienten der Epilepsieambulanz während eines Jahres

Bei generalisierten Epilepsien wurde bei 41% der Patienten eine erfolgreiche Therapie durchgeführt, 24% der Patienten waren mindestens ein Jahr lang anfallsfrei. Die Therapie der partiellen Epilepsien war bei 32.1% erfolgreich, 14.2% aller Patienten waren länger als ein Jahr anfallsfrei.

Insgesamt war die Therapie in 38.1% der Fälle erfolgreich. 22% aller Patienten waren für mindestens ein Jahr anfallsfrei.

Die erzielte Anfallskontrolle liegt für die Gesamtheit der Epilepsien deutlich unter den zu erwartenden Ergebnissen und deckt sich nur mit den pessimistischen Aussagen in der Literatur (1, 45, 48, 54, 81, 107, 116, 128). Vor allem die Angaben über erfolgreiche Anfallskontrolle bei generalisierten Epilepsien liegen im allgemeinen höher (9, 25, 27, 45, 48, 107, 125). Dagegen liegen die Ergebnisse bei partiellen Epilepsien im unteren Bereich der Angaben in der Literatur (48, 107). Die in der vorliegenden Arbeit festgestellte weniger erfolgreiche Therapie bei partiellen im Vergleich zu generalisierten Epilepsien entspricht somit den allgemeinen Beobachtungen (48, 107).

Die niedrigen Erfolgsraten können auch durch einen relativ starken Anteil schwerer, therapieresistenter Fälle in der Anfallsambulanz bedingt sein.

5.8. Erstmanifestationsalter

Da in der vorliegenden Studie nicht zwischen großen und kleinen generalisierten Anfällen unterschieden wurde, lassen sich die charakteristischen Erstmanifestationsalter der Petit-mal-Epilepsien nicht darstellen. Allerdings hatte die überwiegende Mehrheit der Patienten ihre ersten Anfälle vor dem 20. Lebensjahr, was den oben erwähnten Angaben entspricht. Während sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Erstmanifestationen in der zweiten Dekade am häufigsten waren, fiel auf, daß die Erstmanifestationen bei männlichen Patienten etwas später auftraten.

Die Mehrzahl der partiellen Epilepsien trat ohne deutliche Betonung bestimmter Lebensalter in der Kindheit und Jugendzeit erstmals auf. Dies steht mit den Literaturangaben für komplexe partielle Epilepsien noch im Einklang, bei denen etwa zwei Drittel vor dem 35. Lebensjahr beginnen (45). Da nach einfachen und komplexen partiellen Anfällen nicht unterschieden worden ist, kann nicht gesagt werden, ob es sich bei den im Erwachsenenalter manifestierenden partiellen Epilepsien vorwiegend um einfache partielle Epilepsien handelt, welche, ihrer Ätiologie entsprechend, hauptsächlich in diesem Lebensabschnitt erstmals auftreten. Die unklassifizierten Epilepsien weisen ihre Erstmanifestation im höheren Erwachsenenalter auf. Da die unklassifizierten Epilepsien nicht sicher den generalisierten oder partiellen Epilepsien zuzuordnen sind, und damit möglicherweise auch die Diagnose Epilepsie als solche unsicher ist, könnte in diesem Lebensalter die Zunahme der Wahrscheinlichkeit anderer Erkrankungen die mit Bewußtseinsverlust (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen) oder Gelegenheitsanfällen (z.B. Alkoholismus) einhergehen können, für die Zunahme der unklassifizierten Anfälle in dieser Altersgruppe verantwortlich sein.

5.9. Ursachen der Epilepsien

Bei den verschiedenen Epilepsieformen ließ sich in 68,2% der Fälle keine Ursache finden. Unter den wahrscheinlichsten Ursachen war insgesamt das Schädel-Hirn-Trauma am häufigsten vertreten. Schädigungen während Schwangerschaft und Geburt sowie entzündliche ZNS-Prozesse stellen in Einklang mit der oben angeführten Literatur ebenfalls häufige Ursachen dar. Auffällig ist, daß nur bei 5 von 294 Patienten eine familiäre Belastung mit Epilepsie vermerkt worden war.

Etwas anders stellen sich die unklassifizierten Epilepsien dar, bei denen Alkohol als Ursachen die wichtigste Rolle spielt (wobei es sich allerdings häufig um Entzugsanfälle handeln könnte).

Daß sich bei generalisierten Epilepsien im Gegensatz zu partiellen Epilepsien seltener Ursachen finden lassen, entspricht den unterschiedlichen Entstehungsweisen dieser Epilepsieformen.

5.10. Alkohol und Epilepsie

Das Verhältnis der Patienten, die Alkoholkonsum angaben und in Zusammenhang damit Anfälle erlitten haben, zu den Patienten, die dabei keine Anfälle erlitten haben, war etwa 2 : 3. Dabei war aber aus den Krankengeschichten nicht zu entnehmen, welche Alkoholmengen oder in welcher Häufigkeit Alkohol konsumiert wurde und auch nicht, ob Anfälle nach jedem Alkoholgenuß auftraten.

Dies widerspricht weder den Angaben, daß ein mäßiger Alkoholkonsum bei gut therapierbaren Epilepsien akzeptabel ist, noch bestätigt es sie. Eine vorsichtige, die Verträglichkeit von Alkohol im Einzelfall in Rechnung stellende Empfehlung an den Patienten bezüglich des Alkoholkonsums scheint angebracht.

Bei vier Patienten wurde Alkohol als Ursache der Epilepsie angegeben, weitere vier Patienten hatten Entzugsanfälle.

5.11. Epilepsie und Schwangerschaft

Um verbindliche Aussagen treffen zu können, waren Zahl und Dokumentation der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Schwangerschaften nicht ausreichend. Die vier erfolgreich verlaufenen Schwangerschaften entsprechen jedoch den dargestellten relativ günstigen Einschätzungen des teratogenen Risikos bzw. des Risikos für die Schwangere selbst.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Von den 294 Patienten der Anfallsambulanz hatten 62.9% generalisierte, 22.4% partielle und 14.6% unklassifizierte Epilepsien. Das mit Abstand am meisten eingesetzte Medikament war DPH. An zweiter Stelle stand CBZ.

Die vorliegende Studie ergab einen Abfall der Mittelwerte der Serumkonzentrationen bei DPH und CBZ bei Kombinationstherapie im Vergleich zu Monotherapie. VPA zeigte keinen eindeutigen Abfall der Serumkonzentration bei Kombinationstherapie. Allerdings sank bei VPA der Quotient Dosis/Serumkonzentration bei Kombinationstherapie. Bei PRI-Kombinationstherapie wurde PRI schneller zu PB metabolisiert als bei Monotherapie. Dies zeigte sich in einem Anstieg der PB-Serumkonzentration. Bei Therapie mit PB als Einzelsubstanz stiegen die Serumkonzentrationen von PB bei Kombinationstherapie an, ohne aber einen linearen Verlauf erkennen zu lassen.

Die Variationskoeffizienten der Serumkonzentrationen von DPH und PRI sind bei unveränderter Mono- oder Kombinationstherapie zu einem größeren Anteil in einem Bereich von $< 20\%$ (Anzeichen für Compliance) als bei veränderter Begleittherapie. Für DPH kann in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer anderen Studie von einer Compliance bei 64.3% der Patienten ausgegangen werden. Insgesamt lagen bei unveränderter Therapie zwischen 33 und 78% der Variationskoeffizienten der untersuchten Antiepileptika in einem Bereich $< 20\%$.

Die häufigsten Nebenwirkungen medikamentöser antiepileptischer Therapie waren Müdigkeit sowie Herabsetzung der Konzentrations- und Merkfähigkeit. Bei DPH kamen diese beiden Nebenwirkungen ebenfalls am häufigsten vor. Eine Gingivahypertrophie trat nur bei

Monotherapie und bei weniger als 10% der Verordnungen auf.

Bei CBZ war Müdigkeit sowohl bei Mono- wie auch bei Kombinations-
therapie die meistgenannte Nebenwirkung.

Die Primidontherapie (ohne Aufteilung in Nebenwirkungen von PRI
oder PB) hatte ebenso wie PB Müdigkeit als bei weitem häufigste
Nebenwirkung.

Bei VPA war wiederum Müdigkeit an erster Stelle der Nebenwirkun-
gen. Haarausfall machte 4 von 44 beschriebenen Nebenwirkungen aus.
Bei ESU wurden bei nur 12 Verordnungen sedierende Nebenwirkungen
berichtet.

Die Nebenwirkungsrate nahm bei allen Antiepileptika bei Kombina-
tionstherapie zu. Sie war in Monotherapie am niedrigsten für PB,
gefolgt von CBZ und VPA mit relativ geringen Unterschieden. Sie
war bei DPH am höchsten. Bei Kombinationstherapie hatten PRI bzw.
PB die niedrigsten Nebenwirkungsraten, bei VPA war die Nebenwir-
kungsrate am höchsten. Dies gilt auch für die Summe von Mono- und
Kombinationstherapie.

Bezüglich der Anfallskontrolle lieferte bei allen untersuchten
Antiepileptika für generalisierte Epilepsien jeweils die Mono-
therapie das beste Ergebnis. Dabei konnten zwischen 52.4 und 64.7%
der ermittelten Serumkonzentrationen einer guten Anfallskontrolle
zugeordnet werden. Die Behandlungserfolge bei partiellen Epilep-
sien waren allgemein schlechter. Dies könnte auch auf die Tatsache
zurückzuführen sein, daß für diese Anfallsgruppe wesentlich höhere
Serumkonzentrationen erforderlich sind als für generalisierte
Epilepsien.

Auffallend war, daß bei schlechter Anfallskontrolle die Mittel-
werte der Serumkonzentrationen im allgemeinen höher waren als bei
guter Kontrolle, und daß die Mittelwerte bei der wirkungsvolleren
Monotherapie meist niedriger waren als bei Kombinationstherapie.

Ursache könnte die Inhomogenität der Patientengruppe in der Anfallsambulanz mit den unterschiedlichen Schweregraden der einzelnen Epilepsien sein. Gleichzeitig wird deutlich, daß der Umfang des therapeutischen Bereichs für verschiedene Patientengruppen und verschiedene Anfallstypen unterschiedlich definiert sein kann.

38.1% aller Patienten wurden erfolgreich behandelt, bei generalisierten Epilepsien waren es 41% und bei partiellen Epilepsien 32.1%.

Insgesamt waren 22% aller Patienten, 24% aller Patienten mit generalisierten Epilepsien und 14.2% aller Patienten mit partiellen Epilepsien länger als ein Jahr anfallsfrei.

Die generalisierten Epilepsien hatten ihre Erstmanifestation überwiegend vor dem 20. Lebensjahr, dabei meist in der zweiten Dekade und bei weiblichen Patienten etwas früher als bei männlichen.

Partielle Epilepsien boten keine deutliche Häufung, traten aber ebenfalls meist in der Kindheit und der Jugendzeit erstmals auf. Patienten mit unklassifizierten Epilepsien hatten bei der Erstmanifestation meist bereits die 4. bzw. 5. Lebensdekade erreicht.

Schädel-Hirn-Traumen, Schädigungen während Schwangerschaft und Geburt sowie entzündliche ZNS-Erkrankungen wurden sowohl insgesamt als auch bei generalisierten und partiellen Epilepsien als die häufigsten Ursachen angesehen. Allerdings ließ sich für die wenigsten Epilepsien (bei generalisierten Epilepsien noch seltener als bei partiellen) eine Ursache finden.

Alkoholkonsum führt bei Epilepsiepatienten nicht in jedem Fall zu Anfällen, allerdings ist auch ein nur mäßiger Alkoholkonsum nicht bei allen Patienten als unbedenklich anzusehen. Es ist jedoch wichtig, die Folgen, die ein gelegentlicher bzw. mäßiger Alkoholkonsum auf die Auslösung von Anfällen hat, von den Folgen des

chronischen Alkoholismus einschließlich der Entzugsanfälle zu trennen.

Im Beobachtungszeitraum traten neun Schwangerschaften auf. In einem Fall wurde eine Abtreibung durchgeführt, vier Schwangerschaften verliefen erfolgreich und bei vier Patientinnen fehlen Daten über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aird R.B., The Importance of Seizure-Inducing Factors in the Control of Refractory Forms of Epilepsy. *Epilepsia* 24: 567-583, 1983.
2. Anderson R.E., Woodbury D.M., Direct Effects of DPH(Phenytoin) on the Ion-Transporting ATPases of Cultured Osteoblast-Like Cells. *Epilepsia* 25(6): 773-778, 1984.
3. Beghi E., et al., Adverse Reactions of Antiepileptic Drugs: A Multicenter Survey of Clinical Practice. *Epilepsia* 27(4): 323-330, 1986.
4. Bergamasco B., Benna P., Ferrero P., Gavinelli R., Neonatal Hypoxia and Epileptic Risk: A Clinical Prospective Study. *Epilepsia* 25(2): 131-136, 1984.
5. Bogliun G., Beghi E., Crespi V., Delodovici L., d'Amico P., Anticonvulsant Drugs and Bone Metabolism. *Acta Neurol Scand* 74: 284-288, 1986.
6. Booker H.E., Phenobarbital. Relation of Plasma Concentration to Seizure Control. pp.341-350, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
7. Booker H.E., Hosokawa K., Burdette R.D., Darcey B., A Clinical Study of Serum Primidone Levels. *Epilepsia* 11:395-402, 1970.
8. Bossi L. et al., Plasma Levels and Clinical Effects of Antiepileptic Drugs in Pregnant Epileptic Patients and Their Newborns. in: *Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring*. eds. Johannessen S., Morselli P.L., Pippenger C.E., Richens A., Schmidt D., Meinardi H., Raven Press, New York 1980.
9. Browne Th.R., Dreifuss E., Dyken P.R., Goode D.J., Penry J.K., Porter R.J., White P.J., White Ph.T., Ethosuximide in the Treatment of Absence (Petit Mal) Seizures. *Neurology* 25: 515-524, 1975.
10. Cereghino J.J., Carbamazepine. Relation of Plasma Concentration to Seizure Control. pp.507-519, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
11. Cereghino J.J., Penry J.K., General Principles. Testing of Antiepileptic Drugs in Humans: Clinical Considerations. pp.141-157, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
12. Chan A.W., Alcoholism and Epilepsy. *Epilepsia* 26(4): 323-333, 1985.
13. Cloyd J.C., Miller K., Leppik I.E., Primidone Kinetics: Effects of Concurrent Drugs and Duration of Therapy. *Clin. Pharm. Ther.* 29:402-407, 1981.

14. Dalessio D.J., Seizure Disorders and Pregnancy. *New Engl J Med* 312(9): 559-563, 1985.
15. Dam M., Phenytoin. Toxicity. pp.247-256, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
16. Dinesen H., Gram L., Andersen T., Dam M., Weight Gain during Treatment with Valproate. *Acta Neurol Scand* 70: 65-69, 1984.
17. Dreifuss F.E., Ethosuximide. Toxicity. pp.647-653, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
18. Dreifuss F.E., Treatment of the Nonconvulsive Epilepsies. *Epilepsia* 24(Suppl 1): S45-S54, 1983.
19. Dreifuss F.E., Santilli R.N., Langer D.H., Sweeney K.P., Moline K.A., Menander K.B., Valproic Acid Hepatic Fatalities: A Retrospective Review. *Neurology* 37: 379-385, 1987.
20. Dreifuss F.E., Sato S., Benzodiazepines. Clonazepam. pp.737-752, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
21. Faigle J.W., Feldmann K.F., Carbamazepine. Biotransformation. pp.483-495, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
22. Fincham R.W., Schottelius D.D., Primidone. Interactions with Other Drugs. pp.421-427, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
23. Fincham R.W., Schottelius D.D., Primidone. Relation of Plasma Concentration to Seizure Control. pp.429-440, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
24. Freed C.R., Gal J., Manchester D.K., Dosage of Phenytoin During Pregnancy. *JAMA* 253: 2833-2834, 1985.
25. Fröscher W., Eichelbaum M., Hildenbrand G., Hildenbrand K., Penin H., Prospektive Untersuchungen zur Epilepsitherapie mit Carbamazepin. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 50: 396-408, 1982.
26. Fröscher W., Stoll K.-D., Antiepileptische Monotherapie und Kombinationstherapie bei einfach-fokalen Anfällen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 53: 447-453, 1985.
27. Fröscher W., Stoll K.-D., Hoffmann F., Kombinationsbehandlung mit Carbamazepin und Valproinsäure bei Problemfällen einer Epilepsie-Ambulanz. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 34 (II) Nr.8: 910-914, 1984.
28. Gannaway D.J., Mawer G.E., Serum Phenytoin and Clinical Response in Patients with Epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 12: 833-839, 1981.

29. Gallagher B.B., Clinical Pharmacology and Rational Prescribing. *Epilepsia* 23(Suppl 1): S19-S28, 1982.
30. Geraldini C., Faedda M.T., Sideri G., Anticonvulsant Therapy and Its Possible Consequences on Peripheral Nervous System. *Epilepsia* 25(4): 502-505, 1984.
31. Gilhus N.E., Matre R., Carbamazepine Effects on Mononuclear Blood Cells in Epileptic Patients. *Acta Neurol Scand* 74: 181-185, 1986.
32. Glazko A.J., Antiepileptic Drugs: Biotransformation, Metabolism, and Serum Half-Life. *Epilepsia* 16: 367-391, 1975.
33. Glazko A.J., Ethosuximide. Chemistry and Methods of Determination. pp.617-622, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
34. Glazko A.J., Chang T., Ethosuximide. Absorption, Distribution, and Excretion. pp.623-629, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
35. Glazko A.J., Chang T., Phenytoin. Biotransformation. pp.209-226, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
36. Gram L., Wulff K., Rasmussen K., Flachs H., Würtz-Jorgensen A., Sommerbeck K., Lohren V., Valproate Sodium: A Controlled Clinical Trial Including Monitoring of Drug Levels. *Epilepsia* 18(2): 141-148, 1977.
37. Guelen P.J.M., van der Kleijn E., General Principles. Practical Pharmacokinetics. pp.57-71, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
38. Gugler R., et al., The Disposition of VPA. in: *Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring*, eds. Johannessen S., Morselli P.L., Pippenger C.E., Richens A., Schmidt D., Meinardi H., Raven Press, New York 1980.
39. Haerer A.F., Anderson D.W., Schoenberg B.S., Prevalence and Clinical Features of Epilepsy in a Biracial U.S. Population. *Epilepsia* 27(1): 66-75, 1986.
40. Hillbom M.E., Occurrence of Cerebral Seizures Provoked by Alcohol Abuse. *Epilepsia* 21: 459-466, 1980.
41. Höppener R.J., Kuyser A., van der Lugt P.J.M., Epilepsy and Alcohol: The Influence of Social Alcohol Intake on Seizures and Treatment in Epilepsy. *Epilepsia* 24: 459-471, 1983.
42. Holmes G.L., Weber D.A., Effect of Pregnancy on Development of Seizures. *Epilepsia* 26(4): 299-302, 1985.
43. Jaffe R., Alcohol, Alcoholism, and Epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49:9P, 1979.

44. Janz D., Antiepileptic Drugs and Pregnancy: Altered Utilization Patterns and Teratogenesis. *Epilepsia* 23(Suppl 1): S53-S63, 1982.
45. Janz D., Die Epilepsien, Thieme- Verlag, Stuttgart 1969.
46. Janz D., Epidemiologie und Klassifikation von Epilepsien und epileptischen Anfällen. *Akt. Neurol.* 6: 189-196, 1979.
47. Janz D., Schwangerschaft und Kindesentwicklung bei Epilepsie. *Geburtshilfe u. Frauenheilkunde* 44: 428-434, 1984.
48. Janz D., Über Pharmakoresistenz in der Epilepsiebehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 103: 1612-1619, 1978.
49. Jeavons P.M., Valproate. Toxicity. pp.601-610, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
50. Johannessen S., Phenobarbital. Chemistry and Methods of Determination. pp.297-307, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
51. Johannessen S., Henriksen O., Pharmacokinetic Observations of Sodium Valproate in Healthy Subjects and in Patients with Epilepsy. in: *Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring*, eds. Johannessen S., Morselli P.L., Pippenger C.E., Richens A., Schmidt D., Meinardi H., Raven Press, New York 1980.
52. Jones G.L., Woodbury D.M., General Principles. Principles of Drug Action: Structure-Activity Relationships and Mechanisms. pp.83-110, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
53. van der Kleijn E., Vree T., Guelen P., Schobten F., Westenberg H., Knop H., Kinetics of Drug Interactions in the Treatment of Epilepsy. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 16: 467-473, 1978.
54. Kugler J., Spatz R., Spektrum Antiepileptika in: *Arzneimitteltherapie heute* Bd.14, Aesopus Verlag, Zug 1984.
55. Kutt H., Interactions Between Anticonvulsants and Other Commonly Prescribed Drugs. *Epilepsia* 25(Suppl 2): S118-S131, 1984.
56. Kutt H., Interactions of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 16: 393-402, 1975.
57. Kutt H., Phenytoin. Interactions with other Drugs. pp.227-240, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
58. Kutt H., Phenytoin. Relation of Plasma Concentration to Seizure Control. pp.241-246, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.

59. Kutt H., Paris-Kutt H., Carbamazepine. Chemistry and Methods of Determination. pp.453-463, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
60. Kutt H., Paris-Kutt H., Phenytoin. Interactions with Other Drugs. pp.329-339, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
61. Laub M.C., Nutritional Influence on Serum Ammonia in Young Patients Receiving Sodium Valproate. *Epilepsia* 27(1): 55-59, 1986.
62. Leppik I.E., Monopharmacy vs Polypharmacy in the Treatment of Epilepsy, *Merritt - Putnam Quarterly*, 2(1):1-12, 1984.
63. Leppik I.E., Cloyd J.C., Primidone. Toxicity. pp.441-447, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
64. Leppik I.E., Cloyd J.C., Sawchuck R.J., Pepin S.M., Compliance and Variability of Plasma Phenytoin Levels in Epileptic Patients. *Ther. Drug Monit.* 1:475-483, 1979.
65. Leppik I.E., LaPora J., Lowenson R., Seasonal Allergy to Phenytoin Not Related to Dose. *Arch Neurol* 42:120-122, 1985.
66. Leppik I.E., Sherwin A.L., Anticonvulsant Activity of Phenytoin and Phenytoin in Combination. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200:570-576, 1977.
67. Levy R.H., Drug Absorption, Distribution, and Elimination, pp.11-30, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
68. Levy R.H., Variability in Level-Dose Ratio of Valproate: Monotherapy Versus Polytherapy. *Epilepsia* 25(Suppl 1): S10-S13, 1984.
69. Levy R.H., Lai A.A., Valproate. Absorption, Distribution, and Excretion. pp.555-565, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
70. Levy R.H., Pitlick W.H., Carbamazepine. Interactions with Other Drugs. pp. 497-505, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
71. Levy R.H., Schmidt D., Utility of Free Level Monitoring of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 26(3): 199-205, 1985.
72. Levy R.H., Yerby M.S., Effects of Pregnancy on AED Utilization. *Epilepsia* 26(Suppl 1): S52-S57, 1985.
73. Lindhout D., Höppener R., Meinardi H., Teratogenicity of Antiepileptic Drug Combinations with Special Emphasis on Epoxidation of CBZ. *Epilepsia* 25(1): 77-83, 1984.

74. Löscher W., Neurophysiologische und neurochemische Grundlagen der Wirkung von Antiepileptika. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 55: 145-157, 1987.
75. Lühndorf K., Jensen L.K., Plesner A.M., Etiology of Seizures in the Elderly. Epilepsia 27(4): 458-463, 1986.
76. Lund L., Anticonvulsant Effect of Diphenylhydantoin Relative to Plasma Levels. Arch Neurol 31: 289-294, 1974.
77. Masland R.L., Carbamazepine. Neurotoxicity. pp.521-531, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
78. Mattson R.H., Valproate. Interactions with Other Drugs. pp.579-589, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
79. Mattson R.H., Cramer J.A., Phenobarbital. Toxicity. pp.351-363, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
80. Mattson R.H., Sturman J.K., Gronowski M.L., Goico H., Effect of Alcohol Intake in Nonalcoholic Epileptics. Neurology 25: 361-362, 1975.
81. Matthes A., Antiepileptische Therapie. Echte und scheinbare Therapieresistenz. Akt. Neurol. 3:129-136, 1976.
82. Maynert E.W., Phenobarbital. Absorption, Distribution, and Excretion. pp.309-317, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
83. Maynert E.W., Phenobarbital. Biotransformation. pp.319-327, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
84. Millichap J.G., Aymat F., Controlled Evaluation of Primidone and Diphenylhydantoin Sodium. JAMA 204:738-739, 1968.
85. Mireles R., Leppik I.E., Valproate and Clonazepam Comedication in Patients with Intractable Epilepsy. Epilepsia 26(2): 122-126, 1985.
86. Morselli P.L., Bossi L., Carbamazepine. Absorption, Distribution, and Excretion. pp.465-482, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
87. Neuronen P.J., et al., Effects of Some Gastrointestinal Factors on Serum Phenytoin Concentrations. in: Antiepileptic Therapy: Advance in Drug Monitoring, eds. Johannessen S., Morselli P.L., Pippenger C.E., Richens A., Schmidt D., Meinardi H., Raven Press, New York 1980.
88. Niesen M., Fröscher W., Finger- and Toenail Hypoplasia after CBZ Monotherapy in Late Pregnancy. Neuropediatrics 16: 167-168, 1985.

89. Penin H., Antiepileptische Langzeitmedikation. Der Nervenarzt 49: 497-506, 1978.
90. Perucca E., Garratt A., Hebdige S., Richens A., Water Intoxication in Epileptic Patients Receiving Carbamazepine. J Neurol Neurosurg Psychiat 41:713-718, 1978.
91. Perucca E., Richens A., General Principles. Biotransformation. pp.31-55, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
92. Perucca E., Richens A., Reversal by Phenytoin of Carbamazepine-Induced Water Intoxication: A Pharmacokinetic Interaction. J Neurol Neurosurg Psychiat 43: 540-545, 1980.
93. Peterson G.M., McLean S., Millingen K.S., A Randomised Trial of Strategies to Improve Patient Compliance with Anticonvulsant Therapy Epilepsia 25(4): 412-417, 1984.
94. Pippenger C.E., An Overview of Antiepileptic Drug Interactions. Epilepsia 23(Suppl 1): S81-S86, 1982.
95. Pisciotto A.V., Carbamazepine. Hematological Toxicity. pp.533-541, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
96. Pisciotto A.V., Phenytoin. Hematological Toxicity. pp.257-268, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
97. Porter R.J., General Principles. Clinical Efficacy and Use of Antiepileptic Drugs. pp.167-175, in: Antiepileptic Drugs, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
98. Ramirez J.A., Mendell J.R., Warmolts J.R., Griggs R.C., Phenytoin Neuropathy: Structural Changes in the Sural Nerve. Ann Neurol 19: 162-167, 1986.
99. Ramsey R.E., Sanchez R.M., Guterman A., Krall R., Maldonado A.B., Wilder B.J., Sackellares J.C., Browne T., Pryor F., Placebo Effect: Fluctuation in Seizure Frequency During Placebo Treatment. Neurology 37(Suppl 1): 352, 1987.
100. Reinikainen K.J., Keränen T., Lektinen J.M., Kälviäinen R., Saari T., Riekkinen P.J., CT Brain Scan and EEG in the Diagnosis of Adult Onset Seizures. Epilepsy Res. 1: 178-184, 1987.
101. Reynolds E.H., Early Treatment and Prognosis of Epilepsy. Epilepsia 28(2): 97-106, 1987.
102. Reynolds E.H., Shorvon S.D., Galbraith E.W., et al., Phenytoin Monotherapy for Epilepsy: A Long-Term Prospective Study, Assisted by Serum Level Monitoring, in Previously Untreated Patients. Epilepsia 22:475-488, 1981.
103. Rocca W.A., Sharbrough F.W., Hauser W.A., Annegers J.F., Schoenberg B.S., Risk Factors for Complex Partial Seizures: A Population-Based Case-Control Study. Ann Neurol 21: 22-31, 1987.

104. Rutgers M.J., *Epilepsy in General Practice: The Dutch Situation*. *Epilepsia* 27(6): 734-738, 1986.
105. Schäfer H.R., Primidone. Chemistry and Methods of Determination pp.395-404, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
106. Scheid W., *Lehrbuch der Neurologie*, 4.Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1980.
107. Schmidt D., *Behandlung der Epilepsien*, Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1981.
108. Schmidt D., *Blutspiegelbestimmung von Antiepileptika*. *Akt. Neurol.* 3:181-190, 1976.
109. Schmidt D., Einicke I., Haenel F., *The Influence of Seizure Type on the Efficacy of Plasma Concentrations of Phenytoin, Phenobarbital and Carbamazepine*. *Arch Neurol* 43: 263-265, 1986.
110. Schmidt D., Richter K., *Alternative Single Anticonvulsant Drug Therapy for Refractory Epilepsy*. *Ann Neurol* 19: 85-87, 1986.
111. Schottelius D.D., Primidone. Absorption, Distribution, and Excretion. pp.405-414, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
112. Schottelius D.D., Primidone. Biotransformation. pp.415-420, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
113. Sherwin A.L., Ethosuximide. Relation of Plasma Concentration to Seizure Control. pp. 637-645, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
114. Simmet B., *Medikamentöse Therapie der Epilepsien bei Kontrolle der Serumkonzentration der Antiepileptika*. Diss. München 1984.
115. Simon D.J., Penry J.K., *Sodium-Di-N-Propylacetate (DPA) in the Treatment of Epilepsy*. *Epilepsia* 16: 549-573, 1975.
116. Spatz R., Kugler J., *Epilepsie bei Erwachsenen: Wie medikamentös behandeln?* *Psycho* 8: 622-632, 1982.
117. Spilker B., Segreti A., *Validation of the Phenomenon of Regression of Seizure Frequency in Epilepsy*. *Epilepsia* 25(4): 443-449, 1984.
118. Stefan H., *Nebenwirkungen von Antiepileptika auf das periphere Nervensystem und vestibulo-okuläre Funktionen*. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 53: 29-32, 1985.
119. Stephens W.P., Espir M.L.E., Tattersall R.B., Quinn N.P., Gladwell S.R.F., Galbraith A.W., Reynolds E.H., *Water Intoxication Due to Carbamazepine*. *Brit Med J*, pp.754-755, 1977.
120. Stilman N., Masdeu J.C., *Incidence of Seizures with Phenytoin Toxicity*. *Neurology* 35: 1769-1772, 1985.

121. Suchy F.J., Balistreri W.F., Buchino J.J., Sondheimer J.M., Bates S.R., Kearns G.L., Stull J.D., Bove K.E., Acute Hepatic Failure Associated with the Use of Sodium Valproate. *New Engl J Med* 300: 962-966, 1979.
122. Taylor J.W., Murphy M.J., Rivery M.P., Clinical and Electrophysiologic Evaluation of Peripheral Nerve Function in Chronic Phenytoin Therapy. *Epilepsia* 26(5): 416-420, 1985.
123. Turnbull D.M., Dick D.J., Wilson L., Sherratt H.S.A., Alberti K.G.M.M., Valproate Causes Metabolic Disturbance in Normal Man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 405-410, 1986.
124. Turnbull D.M., Rawlins M.D., Weightman D., et al., "Therapeutic" Serum Concentration of Phenytoin: The Influence of Seizure Type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 231-234, 1984.
125. Wilder B.J. et al., Comparison of VPA and DPH in Newly Diagnosed Tonic-Clonic Seizures. *Neurology* 13: 1474-1476, 1983.
126. Wilder B.J., Karas B.J., Valproate. Relation of Plasma Concentration to Seizure Control. pp.591-599 in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
127. Windorfer A., Stünkel S., Weinmann H., Bestimmung des Serumkonzentrationsverhältnisses PRI/PB bei antikonvulsiver Primidonbehandlung als weiteres Kriterium bei der Therapiebeurteilung. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 126: 507-511, 1978.
128. Wolf P., Verlaufsprognose von Epilepsie. *Akt. Neurol.* 6: 197-203, 1979.
129. Wolf P., Inoue Y., Therapeutic Response of Absence Seizures in Patients of an Epilepsy Clinic for Adolescents and Adults. *J of Neurol* 231: 225-229, 1984.
130. Woodbury D.M., Phenytoin. Absorption, Distribution, and Excretion. pp.191-207, in: *Antiepileptic Drugs*, 2nd ed., eds. Woodbury D.M., Penry J.K., Pippenger C.E., Raven Press, New York 1982.
131. Wulff K., Flachs H., Würtz-Jorgensen A., Gram L., Clinical Pharmacological Aspects of Valproate Sodium. *Epilepsia* 18(2): 149-157, 1977.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CV	Coefficient of Variation (Variationskoeffizient)
GE	Generalisierte Epilepsie
KT	Kombinationstherapie
KT2	2er-Kombinationstherapie
KT3	3er-Kombinationstherapie
KT4	4er-Kombinationstherapie
MT	Monotherapie
Mw	Mittelwert
Mwd	Mittelwert Dosis
NW	Nebenwirkung
OTB	Oberhalb des therapeutischen Bereichs
PE	Partielle Epilepsie
SK	Serumkonzentration
SKB	Serumkonzentrationsbestimmung
TB	Therapeutischer Bereich
UE	Unklassifizierte Epilepsie
UTB	Unterhalb des therapeutischen Bereichs

Meinen Dank richte ich an Herrn Prof. Dr. Johann Kugler für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der Ausfertigung der Arbeit. Auch danke ich Herrn Dr. Rolf Spatz, der mich zu Beginn in die Bearbeitung eingewiesen hat.

L e b e n s l a u f

Name	Klaus Sühler
Geburtsdatum	6. 12. 1955
Geburtsort	München
Eltern	Gottfried Brabant und Luise Sühler
Wohnung	Meindlstr. 11, 8000 München 70
Familienstand	verheiratet seit 30.12.1976 mit Sally Buchanan
Schul Ausbildung	Volksschule in München 1962 - 1966 Klenze - Gymnasium in München 1966 - 1975 Abitur 1975
Berufstätigkeit	Pflegehelfer Jan. 1976 - Sept. 1976 in der Chir.-Univ.-Kl. München und März 1977 - Juli 1977 in der Zweigabteilung der Chir.- Univ.-Kl. im Städt. KH Thalkirchner Str.
Studium	Sept. 1976 - Dez. 1976 und Sept. 1977 - Juni 1978 Studium der Biologie am College of Liberal Arts der University of Minnesota, Minneapolis, U.S.A. Okt. 1978 - Sept. 1981 Studium der Rechts- wissenschaft an der Ludwigs-Maximilians- Universität München Okt. 1981 Beginn des Studiums der Medizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München Nov. 1987 Abschluß des Studiums der Medizin mit Bestehen der Ärztlichen Prüfung
Weitere bestandene Prüfungen	ECFMG-Test (Amerikanisches Examen) Teil 1 (Basic Science) Jan. 1986 Teil 2 (Clinical Science and English Test) Jan. 1987

